EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. J. JOLLY

DIRECTEUR-ADJOINT DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DE L'ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES
AU COLLÈGE DE FRANCE

PARIS

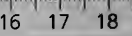
MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (VIe)

1911





TITRES

1891. — Externe des hôpitaux.

1894. — Interne des hôpitaux.

1895. — Répétiteur à l'École pratique des Hautes Études au laboratoire d'histologie du Collège de France.

1898. — Docteur en médecine.

1899. — Chef de laboratoire à la Faculté de médecine :

Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, 1899-1903;
Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, 1905-1909;
Clinique chirurgicale de l'hôpital Cochin, 1909.

1899. — Membre titulaire de la Société anatomique.

1901. — Membre titulaire de la Société de Biologie.

1903. — Maître de conférences à l'École pratique des Hautes Études au laboratoire d'histologie du Collège de France.

1904. — Lauréat de l'Académie des sciences. Prix Montyon de Physiologie.

— Lauréat de l'Académie de médecine. Prix Mathieu Bourceret.

1905. — Lauréat de la Faculté de médecine. Prix Jeunesse.

1908. — Lauréat de la Faculté de médecine. Prix Chatauvillard.

1910. — Directeur-adjoint du laboratoire d'histologie du Collège de France.

ENSEIGNEMENT

Conférences sur l'histologie normale et pathologique du sang faites au laboratoire d'histologie du Collège de France (1898-1910).

Conférences sur la technique histologique et l'histologie normale des tissus et des organes faites au laboratoire d'histologie du Collège de France (1901-1908).

Leçons et démonstrations d'histologie pathologique faites à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (1897-1903) et à la clinique chirurgicale de l'hôpital Cochin (1909-1911).

Parmi les élèves qui ont suivi l'enseignement de M. Jolly au Laboratoire d'histologie du Collège de France, un certain nombre ont poursuivi des recherches originales, et quelques-uns ont été associés à ses propres travaux : MM. Acuna, Dobrovici, Stini, Vallée, Rossello, Carrau, Chevallier, Levin. Mlle Lourié.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

AVANT-PROPOS

M. Jolly est entré en 1891 au laboratoire d'histologie du Collège de France dirigé par M. Ranvier et M. Malassez, et, depuis l'année 1894, il s'est consacré entièrement à l'étude de l'histologie.

Ses travaux concernent surtout l'histogenèse et l'histophysiologie. L'histogenèse est cette partie de l'histologie qui s'occupe de la formation des tissus et des cellules et qui cherche à expliquer la structure définitive par l'étude de l'évolution et de la différenciation des éléments embryonnaires. Les recherches de M. Jolly qui concernent la formation des éléments du sang (hématopoièse) sont orientées dans cette direction.

L'histophysiologie s'occupe des propriétés biologiques des cellules et des tissus. L'avenir de l'histologie, comme celui de toutes les sciences morphologiques, est dans l'expérimentation. Cette expérimentation peut se faire sur le tissu et sur la cellule vivante observés sous le microscope ; elle peut se faire aussi en plaçant le sujet tout entier dans des conditions expérimentales déterminées, et en étudiant ensuite, avec le secours de l'analyse microscopique, les changements survenus dans le tissu, la cellule ou l'organe considéré (histologie et cytologie expérimentales). M. Jolly a appliqué cette méthode de recherches dans ses travaux sur la division cellulaire, sur les mouvements des leucocytes, sur la survie des cellules en dehors de l'organisme, la régénération du sang, l'influence du jeûne sur les organes lymphoïdes. Enfin, en étudiant les organes formateurs du sang, M. Jolly s'est préoccupé de rechercher des objets qui présentent une structure particulièrement simple, pouvant permettre d'éclairer la structure et le fonctionnement d'organes plus compliqués; c'est le but de l'histologie comparée. Les recherches de M. Jolly concernant la structure de la rate, des ganglions lymphatiques, des organes lympho-épithéliaux manifestent cette tendance.

Les premières recherches de M. Jolly ont eu comme point de départ la question des variétés de leucocytes. C'est la préoccupation de distinguer les variétés de globules blancs, d'éclairer leurs relations morphologiques et fonc-

tionnelles qui l'a amené à aborder l'étude des éléments figurés du sang, et la structure des tissus et organes hématopoiétiques, moelle osseuse, tissu conjonctif embryonnaire, rate, ganglions lymphatiques, bourse de Fabricius, thymus. L'étude des mouvements des leucocytes *in vitro* l'a conduit à l'étude de la survie des cellules en dehors de l'organisme. Enfin, au cours de ses recherches sur la régénération du sang, il a été amené à étudier ce phénomène chez les Batraciens et à trouver un objet d'étude particulièrement favorable pour entreprendre l'étude expérimentale de la division cellulaire. S'il a choisi souvent les leucocytes et les hématies comme objets de ses observations, c'est qu'ils lui étaient familiers et que par leur situation toute particulière d'éléments anatomiques libres dans un milieu liquide, ils se prêtent à l'étude des propriétés biologiques générales des cellules.

Dans les différents chapitres de l'exposé analytique, l'auteur ne s'est pas préoccupé de mettre en évidence le lien logique qui existe entre ses travaux; mais il convenait de le signaler au lecteur.

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Pour permettre au lecteur d'apprécier plus facilement la contribution personnelle de l'auteur à l'étude des problèmes qu'il a abordés, nous donnerons d'abord un résumé des principaux faits contenus dans cet exposé :

On doit à M. Jolly la première étude expérimentale de la division des cellules somatiques. Il a pu suivre, sur des cellules animales vivantes et d'un bout à l'autre du phénomène, sur la même cellule, les phases successives de la division indirecte. Il a donné les premières évaluations précises de la durée de ces phases et il montré leur accélération avec l'élévation de température. Non seulement l'élévation de température favorise la poussée des multiplications cellulaires, mais elle a une action directe sur les phénomènes dynamiques de la karyokinèse. La compression ralentit la division cellulaire, elle détermine l'orientation du phénomène; elle peut aller jusqu'à modifier la direction du plan de division dans une cellule dont les phases de la segmentation sont déjà commencées. Cette étude expérimentale de la division cellulaire, qui contient de nombreux faits concernant la mort de la cellule, le mouvement protoplasmique, la structure des chromosomes, la question de la rétrogradation de la mitose, etc., a une portée générale, et les hématies des Batraciens n'y ont été utilisées que comme un objet d'étude favorable.

On doit à M. Jolly les faits les plus démonstratifs qui aient été donnés de la survie des cellules *in vitro* : la persistance des mouvements amiboïdes des leucocytes *in vitro* pendant plus d'un an. On lui doit aussi les premiers faits précis et certains qui aient été donnés en faveur de la possibilité d'obtenir un jour la culture des tissus animaux, par la démonstration de la persistance des phénomènes de division cellulaire *in vitro*. Les faits montrés par M. Jolly sur la survie des leucocytes ont contribué à modifier nos idées sur l'altérabilité des globules blancs dans le sang extrait des vaisseaux.

M. Jolly a apporté des faits tendant à montrer que le noyau est moins

sensible que le protoplasma aux influences extérieures. Il a montré l'origine nucléaire des corpuscules paranucléaires des hématies des vertébrés à sang froid, corpuscules énigmatiques qui ne sont que des bourgeons dégénératifs du noyau devenus libres dans le cytoplasme.

M. Jolly a démontré les mouvements des lymphocytes et des myélocytes. Les différentes variétés de leucocytes sont mobiles, mais toutes ne possèdent pas cette mobilité au même degré. Le leucocyte acquiert une mobilité plus grande, progressivement, au cours de son évolution cellulaire. Le leucocyte peut, sans mourir, abandonner au tissu dans lequel il chemine, une partie de son protoplasma.

En démontrant la mitose des différentes variétés de leucocytes granuleux dans la moelle osseuse et dans le sang leucémique, M. Jolly a résolu définitivement la question de la division indirecte des leucocytes. Il a montré qu'au cours du développement embryonnaire de la moelle osseuse, les premiers leucocytes apparus sont des cellules homogènes et que les leucocytes granuleux n'apparaissent que plus tardivement. En montrant la mitose des cellules lymphoïdes dans les taches laiteuses de l'épiploon, la présence des cellules plasmatiques dans le tissu conjontif normal, en montrant la formation des leucocytes granuleux dans la rate des embryons de mammifères et d'oiseaux et dans le tissu conjonctif de la bourse de Fabricius, il a apporté des faits à l'appui de l'idée que la fonction hématopoiétique est une fonction générale du tissu conjonctif embryonnaire ou mésenchyme.

On doit à M. Jolly les premiers documents précis sur les leucocytes des embryons. En montrant qu'au cours du développement embryonnaire, chez les mammifères, les lymphocytes apparaissent d'abord et que les leucocytes granuleux apparaissent en dernier lieu, l'auteur a donné un des meilleurs arguments en faveur de la théorie qui voit dans une cellule lymphoïde indifférente la cellule-mère dont dérivent les variétés de leucocytes différenciées. C'est surtout à M. Jolly qu'on doit l'idée d'évolution et de différenciation cellulaire apportée à la solution du problème des variétés de globules blancs; c'est lui qui a donné les comparaisons avec les différenciations cellulaires qui se passent dans les épithéliums. On lui doit aussi cette notion que, au point de vue de sa composition en leucocytes, le sang subit une évolution d'un bout à l'autre de la vie.

M. Jolly a apporté un certain nombre de faits qui lui ont permis de résoudre le problème de la formation des hématies des mammifères. Il a démontré l'existence de restes nucléaires dans les hématies. C'est le fait le plus important qui ait été donné en faveur de la théorie cellulaire des globules rouges depuis que Neumann a découvert l'existence des globules rouges nucléés dans la moelle osseuse des mammifères adultes.

M. Jolly a démontré l'existence, à l'état normal, physiologique, de globules

rouges nucléés dans le sang de diverses espèces de mammifères, fait nouveau en faveur de la théorie cellulaire de l'hématie. Il a donné la démonstration des modifications histo-chimiques subies par le noyau du globule rouge pendant sa dégénérescence.

M. Jolly a découvert les deux générations d'hématies de l'embryon, fait comparable à l'existence d'organes embryonnaires transitoires, fait qui, de plus, a répondu à l'une des principales objections adressées à la théorie cellulaire de l'hématie : la difficulté de faire naître les petites hématies définitives des gros globules rouges nucléés embryonnaires.

Par ses observations sur l'aile de la chauve-souris, M. Jolly a clos les discussions sur la forme des hématies et leur disposition dans les vaisseaux. Il a donné des faits précis contraires à l'idée de vraies néoformations et augmentations d'hématies pendant les ascensions brusques en ballon.

M. Jolly a montré qu'au cours du développement, l'organisme multiplie les globules rouges d'abord et n'arrive à fabriquer l'hémoglobine que plus lentement. Cette notion fondamentale était connue pendant la régénération du sang qui succède aux anémies; l'auteur a montré qu'elle était générale et appartenait à l'évolution physiologique. Il a montré, dans la moelle osseuse, la coïncidence des poussées de mitoses des globules rouges avec les augmentations globulaires que l'on observe dans le sang du jeune animal.

M. Jolly a apporté un certain nombre de faits concernant les anémies. C'est lui qui a montré l'existence de la chlorose infantile. On lui doit les premières observations de lymphocytémie avec nombre absolu de leucocytes presque normal, faits qui ont contribué à modifier notre conception de la leucémie. Ses travaux ont contribué à montrer le rôle joué par l'épiderme dans la cicatrisation des plaies.

M. Jolly a découvert la disposition *tubulée* des ganglions lymphatiques des oiseaux, qui représentent le type simple, élémentaire des ganglions lymphatiques, le tissu lymphoïde se formant autour d'un vaisseau lymphatique, tandis que chez les mammifères, il se forme en dedans d'un plexus lymphatique.

En montrant que la membrane des sinus veineux de la rate décrite par von Ebner et Schumacher est discontinue et correspond simplement à la plaque basale des cellules endothéliales, M. Jolly a démontré que les sinus veineux de la rate sont troués et qu'à travers leurs parois, le sang communique librement avec la pulpe. Il a aussi donné la signification des corps terminaux artériels de la rate.

M. Jolly a expliqué la structure véritable des follicules compliqués et énigmatiques de la bourse de Fabricius des oiseaux, formés par l'intrication d'un tissu épithélial et d'un tissu lymphoïde. Cette étude l'a amené à la conception des *organes lympho-épithéliaux*, qui éclaire le problème de la structure et de l'histogénèse du thymus et permet de rapprocher les uns des autres, des organes, en apparence, dissemblables. Par l'étude de l'histogénèse, de l'involution physiologique et expé-

rimentale, il a montré que l'on pouvait atteindre, dans ce tissu compliqué, uniquement les lymphocytes, et ramener le follicule à sa structure primitive, celle d'un bourgeon épithélial, en détruisant ou chassant les lymphocytes.

M. Jolly a étendu au tissu lymphoïde, en général, la notion de la disparition du tissu lymphoïde par le jeûne, qu'on connaissait seulement, avant lui, pour le thymus. Il a donné des faits en faveur de l'idée du rôle joué par les leucocytes dans la nutrition des tissus.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA DIVISION CELLULAIRE

Phénomènes histologiques de la réparation du sang chez les Tritons anémiés par un long jeûne *C. R. de la Société de Biologie*, 28 décembre 1901, p. 1183. — Sur la division indirecte des protohémoblastes (érythroblastes) dans le sang du Triton. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 18 janvier 1902, p. 68. — Sur la division indirecte des globules sanguins observée à l'état vivant. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, IVe session, Montpellier, mars 1902, p. 79. — Influences mécaniques modifiant le plan de segmentation des globules sanguins pendan. la division indirecte. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, IVe session, Montpellier, mars 1902, p. 83. — Sur la durée des phases de la division indirecte. *C. R. de la Société de Biologie*, 29 novembre 1902, p. 1338. — Influence de la chaleur sur la durée de la division cellulaire. *C. R. de la Société de Biologie*, 6 décembre 1902, p. 1396. — Influence du froid sur la durée de la division cellulaire. *C. R. de la Société de Biologie*, 7 février 1903, p. 193. — Action de la chaleur sur le développement. Floraison d'automne déterminée par un incendie. *C. R. de la Société de Biologie*, 24 octobre 1903, p. 1192. — Sur la durée de la vie et de la multiplication des cellules animales en dehors de l'organisme. *C. R. de la Société de Biologie*, 7 novembre 1903, p. 1266. — Influence de la chaleur sur la régénération du sang et sur la division des globules sanguins chez le Triton et le lézard. *C. R. de la Société de Biologie*, 21 novembre 1903, p. 1411. — Influence de la température sur la durée des phases de la division indirecte. *C. R. de l'Académie des Sciences*, 8 février 1904, t. I, p. 387. — Recherches expérimentales sur la division indirecte des globules rouges. *Archives d'Anatomie microscopique*, t. VI, fasc. 4, avril 1904, p. 455-632, planches XVII-XX et 45 figures dans le texte. — Sur la signification des figures de mitose que l'on observe dans les tissus séparés du corps. *C. R. de la Société de Biologie*, 24 décembre 1910, t. LXIX, p. 608[1].

Depuis la découverte de la division cellulaire, l'étude de ce phénomène a été très approfondie par les histologistes. On a montré que les phases nombreuses et compliquées par lesquelles passe le noyau amènent la cellule à se partager d'une façon égale en ses deux cellules-filles, phénomènes qui constituent la division indirecte. Mais si la division cellulaire indirecte, karyokinèse ou mitose, a été déjà bien étudiée au point de vue statique, sur des préparations fixées et colorées, ce phénomène n'a été encore que très peu étudié au point de vue dynamique, physiologique. Les causes qui le provoquent, qui l'influencent sont mal connues. « La détermination expérimentale des causes qui exercent une influence sur la

1. Chaque chapitre débute par l'indication des publications qui s'y rapportent, ce qui oblige nécessairement à quelques répétitions.

division indirecte des cellules, dit M. Henneguy[1], est une question des plus intéressantes et qui n'a encore été étudiée que par un petit nombre de cytologistes. Elle mérite d'être poursuivie avec plus de soin, et des recherches de cet ordre donneraient certainement pour la biologie cellulaire des résultats importants. »

Cette question présente, en effet, un intérêt considérable. C'est la précession des divisions de telle ou telle cellule qui détermine les courbures, les invaginations qui, chez l'embryon, vont former des organes. L'orientation des divisions, leur durée, leur accélération, leur ralentissement sont des causes qui interviennent dans le développement de l'embryon, dans la différenciation cellulaire, dans la formation des tissus. Enfin, l'observation de la division cellulaire à l'état vivant est un critère de premier ordre pour apprécier au microscope la vie de la cellule *in vitro* et l'action des divers agents externes sur l'activité de son protoplasma.

Sur les œufs des Nématodes et des Échinodermes, des expériences nombreuses ont déjà été faites dans cette direction, surtout au point de vue des actions mécaniques. Le programme, les méthodes et les résultats de ces expériences constituent déjà une nouvelle branche de la biologie. La division des cellules somatiques a été moins étudiée. Cependant, les phases de la division indirecte ont déjà été suivies à l'état vivant par Strasburger, de Wildeman, Samassa sur les cellules végétales, par Balbiani, Flemming sur les cellules animales épithéliales.

En étudiant le mécanisme de la réparation du sang chez les batraciens urodèles, M. Jolly a été amené à trouver un objet d'étude remarquable pour suivre la division indirecte à l'état vivant. Il montre d'abord qu'en nourrissant abondamment des tritons, après un jeûne forcé de plusieurs mois, on peut obtenir, à une époque déterminée, le plus souvent, vers le dixième jour de l'engraissement, une abondante poussée de divisions de globules rouges dans le sang de la circulation générale. L'influence de la nourriture sur la division cellulaire a déjà été montrée par Flemming et par Retzius sur des larves de batraciens, animaux en voie de développement. Ici, l'effet se produit sur des animaux adultes, qu'on peut facilement se procurer en toutes saisons. C'est donc une méthode pratique pour étudier la division cellulaire, qui pourra probablement être appliquée à d'autres études que la régénération du sang. Mais, de plus, les dimensions considérables de la figure chromatique, dans les globules sanguins, permettent de suivre, avec une grande netteté, sur la même cellule vivante, les phases successives de la mitose dont nous connaissons bien les stades séparés sur les tissus fixés et colorés. Comme ces cellules en division sont assez nombreuses dans une même préparation, le sang des animaux ainsi préparés est un objet très favorable à l'étude de ces phénomènes. Ni les œufs de nématodes et d'échinodermes, ni même les cellules épidermiques des larves de tritons et de salamandres

1. L.-F. Henneguy : *Leçons sur la cellule*, Paris, 1896, p. 370.

ne permettent de suivre avec autant de précision les phases successives de la karyokinèse. De plus, les hématies se trouvent, parmi les cellules somatiques, dans des conditions absolument particulières : ce sont des cellules naturellement isolées et suspendues dans un milieu liquide, conditions qui rendent l'observation de ces cellules au microscope particulièrement facile, en permettant de les étudier dans leur propre milieu, dans des conditions physiologiques.

Il suffit donc de recueillir avec précautions le sang du cœur de l'animal préparé, et de l'examiner au microscope dans une chambre humide faite extemporanément pour observer des globules sanguins en voie de division.

Les éléments qui se divisent sont des éléments sphériques, contenant peu d'hémoglobine et présentant un noyau sphérique volumineux. Ces éléments sont faciles à distinguer des hématies elliptiques, des leucocytes et des cellules fusiformes. Ce sont de jeunes globules rouges provenant des organes hématopoiétiques ou résultant, dans le sang même, de la transformation des hématies elliptiques préparant la mitose. On peut observer, en effet, sur les préparations fixées, et même à l'état vivant, cette transformation.

Les divisions se produisent par poussées. Chaque fois que les jeunes globules rouges sont nombreux dans la préparation, on trouve des mitoses. Si on a la chance de saisir le moment favorable, une seule préparation de sang peut parfois en contenir plus d'une centaine.

L'hématie elliptique qui va se diviser subit d'abord des modifications : le noyau se gonfle, l'hémoglobine disparaît partiellement : une partie se dissout dans le plasma, une partie est rejetée avec des fragments protoplasmiques sur lesquels elle est fixée. Sur certains globules, on voit une partie du protoplasma former un gros bourgeon pédiculisé qui se sépare du fragment contenant le noyau. Ces gros fragments sphériques contiennent quelquefois des particules nucléaires. La cellule perd donc, dans cette transformation, son matériel le plus différencié qui est l'expression de sa fonction même; on ne peut s'empêcher de comparer ce phénomène à une mue, à un rajeunissement. On connaît des faits analogues dans d'autres objets.

I. — Phases successives de la division indirecte étudiées comparativement sur la cellule vivante et sur la cellule fixée.

Les premières modifications qu'on voit survenir dans la cellule vivante qui va se diviser sont les suivantes : le noyau apparaît plus volumineux, il semble remplir presque toute la cellule. Il est encore bien limité, mais la membrane nucléaire n'est plus nettement distincte. De plus, au lieu d'apercevoir des amas de chromatine plus ou moins régulièrement disposés, on voit le noyau formé par l'agglomération d'un grand nombre de petits grains, d'une réfringence un

peu inférieure à celle des amas chromatiques du noyau au repos. Ces grains correspondent à la partie saillante de filaments contournés. Cet aspect correspond à un stade spirem dans lequel les spires sont serrées.

A une période plus avancée, apparaît une figure dans laquelle le filament



Fig. 1. — *Triton*. Sang du cœur. Phases successives de la mitose d'un globule rouge observées à la température de 25 degrés.

chromatique montre des tours de spires espacés et faciles à distinguer. Cet aspect correspond à un stade spirem lâche.

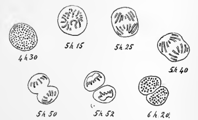


Fig. 2. — *Triton*. Mitose d'un globule rouge observée à 17-20 degrés.

A la fin de cette phase, les anses du peloton chromatique deviennent beaucoup plus distinctes à la périphérie qu'au centre; c'est le moment où les filaments vont se couper en chromosomes et à la figure de peloton va succéder

celle d'étoile-mère. Puis, les anses chromatiques qui composent l'étoile se resserrent vers le milieu de la cellule, tendant à la formation d'une figure stellaire qui, vue de profil, paraîtra plus large à la périphérie qu'au centre; elle représente ainsi une sorte de sablier très aplati suivant son grand axe.

A cette figure succède graduellement une véritable plaque équatoriale, mais qui, vue de profil, est toujours très épaisse, étant donné la longueur considérable des chromosomes dans ces cellules. C'est alors que se fait le dédoublement longitudinal des chromosomes.

Les premiers stades de la séparation de la plaque sont rapides : on suit des yeux l'élargissement progressif de la plaque dans laquelle les deux groupes de chromosomes se confondent encore par leurs extrémités voisines; puis on observe un ralentissement marqué dans le mouvement d'ascension polaire.

Aplatissement polaire.

Le corps cellulaire est resté jusqu'ici plus ou moins régulièrement sphérique; il garde ordinairement cette forme jusqu'après la séparation des étoiles-filles.

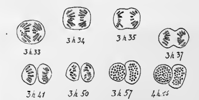


Fig. 3. — *Triton*. Mitose d'un globule rouge observée à 25 degrés. Aplatissement polaire au moment de l'ascension des étoiles-filles.

C'est alors qu'il s'allonge et permet l'éloignement graduel des deux figures stellaires vers les pôles. Le corps cellulaire qui s'allonge apparaît d'abord ovoïde; puis il change de forme : ses côtés tendent à devenir rectilignes et parallèles, en même temps que les pôles s'aplatissent.

Lorsque les étoiles-filles ont terminé leur mouvement d'ascension, l'aplatissement des pôles cesse et il est souvent remplacé par une forme acuminée qui persiste quelquefois. Cet aplatissement polaire, observé à l'état vivant, semble en rapport avec le rôle attractif des centrosomes. Quelle que soit la nature du mouvement d'ascension polaire, cette influence attractive du centrosome semble aujourd'hui démontrée, en particulier par une observation de M. Henneguy qui, dans une figure aujourd'hui classique, représentant une mitose tripolaire dans

un blastomère de truite, a mis en évidence l'influence perturbatrice causée par un centrosome sur un diaster voisin.

Les auteurs discutent encore pour savoir si les filaments du fuseau produisent le mouvement d'ascension polaire par traction sur les anses, ou au contraire les repoussent en se raidissant. L'aplatissement polaire est en faveur de la théorie de la contraction; comme l'étranglement du cytoplasme, il résulte, semble-t-il, de l'existence de deux centres de contraction dans la cellule.

Séparation des cellules-filles.

Lorsque l'allongement de la cellule a atteint son maximum, l'étranglement cytoplasmique commence à se manifester sous l'aspect d'une dépression visible sur chacun des bords et qui progresse symétriquement. En même temps, les anses chromatiques se sont serrées les unes contre les autres. Cette agglomération des chromosomes, visible à l'état vivant, correspond donc à une modification réelle lorsqu'on l'observe sur les préparations fixées. Elle est distincte de la pycnose de la figure nucléaire pendant la mitose.

La division du corps cellulaire a toujours lieu au stade d'étoile-fille, et, au moment où les cellules-filles viennent de se séparer, les noyaux sont toujours en stade d'étoile compacte. Lorsque les deux cellules viennent de se séparer, elles ne s'éloignent presque jamais l'une de l'autre; en général, leur forme n'est pas sphérique, mais toujours allongée transversalement, suivant le plan de séparation.

Lorsque la séparation des cellules-filles vient d'avoir lieu, l'étoile compacte est encore visible quelques instants, puis le noyau disparaît, pour reparaître un peu plus tard, au moment où l'étoile-fille commence à se transformer. Cette disparition momentanée du noyau doit être rapprochée d'un phénomène analogue qu'on observe pendant la fécondation. Les auteurs qui, comme Bütschli et Auerbach, étudiaient la segmentation sur des œufs vivants de nématodes voyaient disparaître la vésicule germinative peu de temps avant la segmentation de l'œuf. Puis, deux vésicules germinatives apparaissaient. Ces deux vésicules provenaient-elles de la division de l'ancien noyau, ou étaient-elles réellement nouvelles? C'est ce qu'on discutait jusqu'au jour où O. Hertwig démontra, en 1875, que ces deux noyaux secondaires représentaient, l'un, la tête du spermatozoïde, l'autre, le noyau ovulaire.

Il se passe donc à ce moment dans le noyau et dans le cytoplasme des modifications qui font que les indices de réfraction de ces deux parties se rapprochent l'un de l'autre. Il est probable que le protoplasma cède à ce moment de son eau à la figure nucléaire, dont le volume va en effet s'accroître. Le suc nucléaire semble plus tard réellement se différencier avant la formation de la membrane.

Mouvements amiboïdes des cellules-filles.

Enfin, on observe, à ce moment, un autre phénomène; ce sont des mouvements amiboïdes lents du protoplasma de la cellule-fille, qu'on peut activer ou diminuer en modifiant la température. Ils sont tout à fait comparables à ceux qu'on peut voir dans les œufs des nématodes, avant et pendant la formation du premier sillon de segmentation, et à ceux qu'on observe aussi dans les cellules blastodermiques des œufs de téléostéens.

Ces mouvements sont l'expression des remaniements qui se passent nécessairement dans le cytoplasme après la séparation des cellules-filles; ils sont facilités par l'absence momentanée d'un ectoplasma différencié au niveau de la face de séparation. Ils nous donnent un nouvel exemple du fait que la propriété amiboïde et contractile est une fonction générale du protoplasma vivant.

Structure segmentaire des chromosomes.

Lorsqu'on voit le noyau réapparaître, après sa disparition dans les cellules-filles, il se montre généralement formé de grains réfringents d'aspect cubique. La manière dont prend naissance cette figure semble variable. Dans certains cas,



Fig. 4. — *Triton.* Structure segmentaire des chromosomes, observée à l'état vivant, pendant la transformation de l'étoile-fille, au moment de la reconstitution du réseau.

le réseau est précédé d'un spirem véritable. Mais le plus souvent, et toujours à l'état vivant, on voit la figure stellaire prendre un aspect moins compact; les chromosomes s'avancent dans l'intérieur du corps cellulaire; entre eux il existe déjà des ponts, des filaments intermédiaires, indice d'une fusion partielle pendant la phase d'étoile compacte, et on assiste à la transformation directe de la figure stellaire en réseau.

En cet état, les chromosomes représentent des corps moniliformes, divisés en segments prismatiques courts, réunis par de minces et très courts filaments. La structure segmentaire des chromosomes, découverte par Balbiani chez *Stenobothrus* et *Chironomus*, se voit donc facilement à l'état vivant au moment où va se reconstituer le réseau dans la cellule-fille, et explique le mode de reconstitution directe du réseau.

Reconstitution des noyaux-filles.

Il résulte donc de ces observations que les phases de la cellule-fille ne sont pas absolument calquées sur les phases de la cellule-mère, comme le représente le schéma classique de Flemming : les noyaux-filles ont une tendance à sauter les étapes et à simplifier les phases. Ces observations, faites sur l'objet vivant comparativement à l'objet fixé, sont à rapprocher d'observations analogues faites sur des préparations fixées, en divers objets, par Trinchèse, Hertwig, Fol, Henneguy, Van der Stricht, etc., et d'après lesquelles les jeunes noyaux des cellules-filles peuvent résulter de la transformation directe des chromosomes. Ces faits, critiqués par Flemming qui les attribuait à des artifices, sont donc bien réels, puisqu'on peut les vérifier sur l'objet vivant. Il résulte enfin de ce mode de reconstitution du réseau que tout le réseau provient des chromosomes, et que les filaments minces correspondant à la linine faisaient partie des chromosomes.

Lorsque le réseau est formé, la reconstitution du noyau-fille n'est pas encore complète; la membrane manque. Celle-ci apparaît ensuite comme une très mince bordure réfringente qui limite le noyau. Dans certains cas, avant qu'elle soit visible, le protoplasma contenu dans les mailles du réseau se modifie : sa réfringence devient plus grande; puis la membrane apparaît. Cette modification se rapporte à la différenciation du suc nucléaire, qui précéderait ainsi la membrane ou serait exactement contemporaine de sa formation.

Transformation des cellules-filles en globules elliptiques. Axe des mitoses

Les phases de la division indirecte sont alors terminées. Elles finissent au moment où la membrane nucléaire est reconstituée. On peut observer à l'état

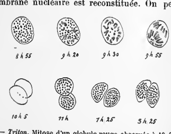


Fig. 5. — *Triton.* Mitose d'un globule rouge observée à 19-20 degrés. Transformation des cellules-filles en éléments elliptiques

vivant, les phénomènes ultérieurs, c'est-à-dire la transformation de la cellule-fille en cellule ovoïde plus ou moins allongée, ébauche de la cellule elliptique adulte. Il résulte de ces observations un fait intéressant : le grand axe du globule-fille

elliptique coupe à angle droit l'axe de la division. Or, dans la mitose, il semble bien que l'axe de la division corresponde au grand axe du globule elliptique primitif : en effet, au stade de spirem lâche, les hématies-mères ont conservé quelquefois une forme ovoïde et dans ce cas l'axe de la division coïncide toujours avec le grand axe de l'ovoïde. Ces cellules, bien que destinées à se séparer, semblent donc suivre la loi de Sachs. On sait que suivant cette loi, établie d'après l'observation de cellules végétales, les plans de division, dans les bipartitions successives, se coupent à angle droit. On sait aussi que cette loi souffre un certain nombre d'exceptions, signalées du reste par Sachs lui-même; mais, d'une manière générale, on peut dire, avec Hertwig et Henneguy, que les plans de division consécutifs se

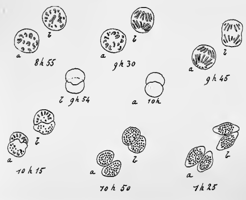


FIG. 6. — *Triton alpestre*. Mitose de deux globules rouges observée à la température de 19-20 degrés. Aplatissement polaire; mouvements amiboïdes des cellules-filles; transformation des cellules-filles en globules elliptiques.

produisent alternativement dans les trois directions de l'espace, et plus ou moins perpendiculairement les uns aux autres. Les observations de M. Jolly sont en faveur de cette opinion.

Mouvements de la figure nucléaire.

Pendant la karyokinèse, on peut observer des mouvements particuliers dans la figure nucléaire. Ce sont des remaniements lents du spirem, des mouvements lents et alternatifs de contraction et d'expansion de la figure stellaire. Ces mouvements de la figure nucléaire ont déjà été vus par Flemming. Mais ils n'ont pas été confirmés par Retzius. D'après les observations de M. Jolly, ils sont bien réels; seulement, ils

semblent dus surtout aux conditions de l'expérience ; ils ne semblent exister, en effet, que dans des cellules aplaties ou comprimées. Tout se passe comme si la figure stellaire, par exemple, cherchait à se contracter pour former une plaque équa-

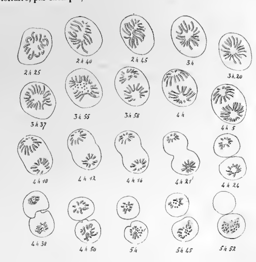


Fig. 7. — *Triton*. Mitose d'un globule rouge légèrement comprimé dans le plan de la préparation (23°). Ralentissement des phases. Mouvements alternatifs de contraction et d'expansion de la figure d'étoile qui n'arrive que difficilement à ébaucher une plaque équatoriale écrasée, bientôt séparée en deux étoiles-filles. L'axe de la division est dans un plan parallèle au plan de compression.

toriale perpendiculaire au plan de la lame, et comme si gênée, dans ce mouvement par l'aplatissement de la cellule, elle s'y reprenait à plusieurs fois pour y arriver.

Action des fixateurs.

L'observation des phases consécutives de la karyokinèse, suivies dans une même cellule, pendant la vie de cette cellule, non seulement nous permet de déterminer avec certitude l'ordre des figures qu'on rencontre, séparées, sur des préparations fixées, mais encore nous donne des renseignements importants sur l'action des réactifs fixateurs. Les observations comparatives de M. Jolly sur les cellules vivantes et fixées, pendant la mitose, permettent d'affirmer que les liquides fixateurs que nous employons maintenant de préférence pour l'étude des structures nucléaires (liquides de Flemming, de Lindsay et

mélanges analogues, etc.) laissent peu à désirer au point de vue de la fixation de la figure chromatique tout au moins. Dans bien des cas, M. Jolly a pu observer vivantes des figures stellaires d'une netteté parfaite dans lesquelles on voyait admirablement, non seulement les chromosomes, mais la boucle des anses chromatiques, l'épaississement de l'extrémité libre des anses, la structure segmentaire des chromosomes, etc., images qui se superposaient exactement à celles qu'on obtient sur les préparations bien fixées. Les critiques qui ont été formulées en 1886 par Pfitzner, à propos de l'action des fixateurs sur les figures de divisions cellulaires, sont donc sans fondement. Plus récemment, Fischer, dans son important ouvrage sur le protoplasma, a contesté les qualités des fixateurs nucléaires, justement, d'après l'observation de la cellule vivante. Il conclut que les moyens de fixation altèrent les chromosomes en condensant, coagulant ou précipitant les substances qui les constituent. Cette conclusion de Fischer est absolument erronée. Assurément, les chromosomes ne sont pas des corps de consistance solide, des corps simplement flexibles et élastiques, ni même de consistance gélatineuse. Leur consistance, comme celle de toute la chromatine, semble assez fluide. Mais les chromosomes ont réellement, pendant la vie de la cellule, des limites nettes, une forme arrêtée, exactement semblable à celle qu'ils ont dans les cellules fixées. Assurément, aussi, les fixateurs produisent une rétraction de leur masse, mais elle est assez régulière, assez petite, pour ne point modifier leur forme.

Nombre des chromosomes.

Les dimensions considérables de la figure chromatique dans les globules rouges en division permettent, sur les préparations fixées et colorées, d'évaluer souvent avec exactitude le nombre des chromosomes. Comme l'ont montré Flemming et Rabl chez la Salamandre, il est en général de vingt-quatre dans la cellule-mère. Von Rath avait déjà fait remarquer que cette loi de constance du nombre des chromosomes dans une espèce déterminée souffrait des exceptions. C'est ce que voit M. Jolly dans les hématies du Triton en division. Avec Boveri, M. Jolly exprime l'idée que ce n'est pas un *nombre* déterminé de chromosomes, mais une *combinaison* déterminée des chromosomes qui est nécessaire au développement normal. Il faut seulement que chaque cellule reçoive un nombre minimum de chromosomes qui lui apporte *toutes* les qualités qu'elle doit avoir. Mais *toutes* ces qualités ne sont pas toujours et nécessairement représentées par un nombre absolu, constant et fixe de chromosomes.

II. — Durée des phases de la division indirecte

La durée de la division indirecte a déjà été évaluée sur les œufs des Batraciens et des Echinodermes par O. Hertwig, mais il faut surtout citer à ce sujet les belles observations de Ziegler et d'Erlanger faites sur les œufs de petits nématodes parasites. Ces observations ont montré que, pour la lignée ectodermique, les cellules se divisent aux différents stades, presqu'au même moment. Le synchronisme de ces divisisions, vérifié également par Strassen chez l'*Ascaris mégalocéphala*, permet de conclure que, pendant les premières phases du développement, il y a, dans chaque moitié de l'embryon, même nombre de divisions dans le même temps, et c'est ce fait qui assure la symétrie de l'organisme. Mais dans les cellules descendant de la cellule végétative ou endodermique, les divisions retardent un peu sur celles de la lignée ectodermique. C'est la précession constante des divisions d'une même lignée qui assure ainsi la différenciation des feuillets et des organes. On voit combien la durée de la division cellulaire a d'importance pour comprendre le développement de l'organisme.

Mais, dans ces observations sur les œufs, seule la phase de séparation des cellules-filles peut être notée avec précision, les chromosomes étant invisibles, et la figure achromatique peu nette à l'état vivant. C'est donc la durée totale de la division qui a été évaluée.

Dans les cellules végétales, par contre, la durée des phases de la division indirecte a pu être notée dans les observations de Strasburger, de Wildeman, Demoor et Samassa sur *Tradescantia*. Mais il existe, entre leurs résultats, des différences considérables.

Enfin, la durée de la division cellulaire a encore été évaluée par Schleicher sur les cellules cartilagineuses des larves de Batraciens, par Flemming et Retzius sur les cellules épidermiques des larves d'urodèles. Mais il existe, dans leurs évaluations, faites d'après quelques stades seulement, des différences assez grandes, qui tiennent à ce qu'ils n'ont pas tenu compte des conditions de l'expérience et en particulier de la température, et aussi à ce qu'ils n'ont jamais pu suivre une division, d'un bout à l'autre, dans la même cellule.

D'après les observations de M. Jolly sur les hématies du Triton, dans lesquelles la division a souvent pu être suivie d'un bout à l'autre du phénomène, la durée moyenne des phases, à la température de 20 degrés, est résumée dans le tableau suivant :

Durée des différentes phases de la karyokinèse à la température de 20 degrés, d'après la moyenne des observations.

INDICATION DE LA PHASE	DURÉE	TEMPÉRATURE MOYENNE exacte
Phase de peloton serré	15 m. 36 s.	20°,1
Phases de peloton lâche et étoile réunies	30 m. 30 s.	20°,1
Phase d'étoile et de plaque équatoriale réunies.	22 m. 36 s.	20°,3
Séparation de la plaque (de la plaque au diaster constitué)	3 m. 42 s.	20°
Phase de diaster depuis le début de la séparation de la plaque	14 m. 6 s.	20°,8
Phase de diaster constitué	10 m. 48 s.	21°,4
Phase d'étranglement	10 m. 24. s.	20°,8
Reconstitution totale des noyaux-filles	56 m. 20 s.	22°,4
De la séparation des cellules jusqu'au début de la transformation de l'étoile-fille	22 m.	21°,5
Durée totale de l'étoile-fille	47 m. 54 s.	20°,5
De la séparation des cellules-filles jusqu'à la formation du réseau	35 m. 12 s.	20°,7
De l'apparition du réseau à la formation de la membrane nucléaire	26 m.	22°

Nous pouvons donc donner, pour la division indirecte des hématies, à la température moyenne de 20 degrés : 25 minutes pour la phase spirem serré; 40 minutes pour les phases spirem lâche et étoile (comprenant environ 20 minutes pour le spirem, 20 minutes pour les phases d'étoile et de plaque équatoriale); 15 minutes pour la phase de diaster (comprenant la durée de la séparation de la plaque qui est d'environ 3 minutes); 10 minutes pour la phase d'étranglement; 60 minutes pour la reconstitution totale des noyaux-filles comprenant : 25 minutes jusqu'à la transformation de l'étoile, 35 minutes de la séparation des deux cellules à l'apparition du réseau, 25 minutes de l'apparition du réseau à la formation de la membrane, ce qui porte exactement à *2 h. 30* la durée totale de la karyokinèse à cette température.

D'après ces résultats, les chiffres qui expriment le rapport de ces différentes phases à la durée totale sont : pour le premier stade spirem : 6; pour l'ensemble des phases d'étoile et de spirem lâche : 3,75; pour le diaster : 10; pour l'étranglement ; 15; pour la transformation de l'étoile-fille : 6; pour l'apparition du réseau depuis la séparation : 4,28; pour la formation de la membrane nucléaire depuis l'apparition du réseau : 6; pour la reconstitution totale du noyau-fille : 2,5. Ces coefficients peuvent être utilisés dans les expériences faites sur le même objet, pour évaluer la durée totale d'après l'observation d'une seule phase.

Si on considère les phases de plaque équatoriale, de diaster et d'étranglement comme des phases intermédiaires, n'appartenant pas plus aux stades-mères qu'aux stades-filles, on voit que la durée totale des phases-mères est à peu près

égale à celle des phases-filles. Si on admet, au contraire, que les phases progressives vont jusqu'à la séparation des cellules-filles, la durée de l'ensemble des phases progressives est sensiblement supérieure à celle des phases régressives. La comparaison n'est plus possible si on examine en particulier chaque phase nucléaire : la durée de chaque phase nucléaire régressive ne se superpose pas exactement à la durée des phases nucléaires progressives correspondantes. Ainsi, le stade d'étoile-fille est beaucoup plus long que le stade d'étoile-mère, et le stade spirem, très long dans la cellule-mère, est toujours très court dans la cellule-fille, lorsqu'il existe, ce qui n'est pas toujours, comme nous l'avons vu plus haut.

Bien que les chiffres précédents ne soient valables absolument que pour l'objet étudié, les observations de M. Jolly lui permettent de penser que, d'une manière générale, elles sont applicables à la plupart des cellules des Batraciens. Mais une généralisation hâtive à d'autres objets, aboutirait à des erreurs.

Avant les recherches de M. Jolly il n'existait aucune observation précise permettant d'évaluer la durée de la division indirecte chez les animaux à température constante. Dans leurs cellules, en effet, les chromosomes sont impossibles à suivre. En étudiant le sang de jeunes embryons de Poulet, dans lequel les globules rouges subissent des divisions nombreuses, M. Jolly a montré que la phase d'étranglement du corps cellulaire, à 38°-42°, dure quatre à cinq minutes. Si le rapport des différentes phases est le même que dans les globules rouges du Triton, ce qui est une hypothèse assez vraisemblable, la durée totale de la division est ici de une heure environ. Il est probable que ce chiffre représente aussi, à peu de chose près, la durée de la karyokinèse chez les mammifères. Les observations de M. Jolly faites sur la phase d'étranglement des cellules de la moelle osseuse du cobaye concordent avec cette conclusion.

Si l'on trouve entre les différentes observations de l'auteur une concordance remarquable, c'est seulement en tenant compte de la température. Dans ce cas, les différences qu'on constate d'une observation à l'autre sont peu considérables, et pour des cellules contiguës, placées dans les mêmes conditions, presque nulles. C'est donc à tort que Strasburger, Flemming ont insisté sur les grandes différences qui peuvent exister à ce sujet d'une cellule à l'autre, différence pouvant d'après eux aller du simple au double, et plus même.

Ces auteurs n'ont tenu compte ni de la température, ni des autres actions extérieures qui peuvent influencer le processus *in vitro*. M. Jolly a cherché à étudier ces influences et il a pu montrer que celles qui agissent le plus souvent dans les expériences, et qui agissent avec le plus de netteté sont, d'une part, la température, d'autre part, les actions mécaniques.

III. — Influence de la température sur la division indirecte.

L'influence de la température sur l'activité du protoplasma est bien connue. On connait aussi, par quelques observations, son influence sur la régénération des tissus. Les expériences de O. Hertwig et de Maupas ont montré l'influence de la température sur la vitesse de segmentation de l'œuf de grenouille et sur la vitesse de segmentation des infusoires. Enfin, Pierallini a observé l'augmentation des mitoses épidermiques chez les salamandres maintenues à des températures élevées (28°-38°).

On peut supposer *a priori* que l'action de la chaleur sur la division cellulaire se manifeste de deux façons : directement, en diminuant la durée des phases de la mitose et permettant ainsi des divisions plus rapprochées, indirectement, en agissant comme un excitant sur la nutrition et favorisant la poussée des divisions.

M. Jolly a fait sur des tritons et des lézards des expériences qui tendent à confirmer les résultats de Pierallini. Il a observé une augmentation des mitoses dans le sang des animaux chauffés. L'élévation de température semble donc agir ici en excitant la nutrition des tissus et des cellules et en favorisant la poussée des divisions. Dans son mémoire cité sur la segmentation de l'œuf de grenouille, O. Hertwig fait remarquer le travail chimique considérable qu'effectue la cellule pendant les divisions successives, travail qui consiste surtout à élaborer et à multiplier les principes compliqués qui entrent dans la composition du noyau. L'influence de l'élévation de température sur la vitesse de segmentation des œufs tient principalement, pense-t-il, à l'influence favorable qu'elle exerce sur ces processus chimiques.

Mais la température agit-elle aussi *directement sur les phénomènes dynamiques de la division cellulaire*, en diminuant la durée de ses différentes phases ?

Pour répondre à cette question, on n'avait, avant les expériences de M. Jolly, que les observations de Wildeman faites sur des cellules végétales (*Spirogyra et Tradescantia*).

Les expériences de M. Jolly montrent, d'une manière évidente, que les variations de température modifient la durée des phases de la karyokinèse.

Déjà, en considérant seulement les observations faites à la température du laboratoire, l'influence de la température sur la durée de chaque phase est très nette. Ainsi l'on a :

Pour le spirem lâche :

à 14°,5 . . . . 1 heure 20 secondes.
à 18°-19°5 . . . . 42 m. 18 s.
à 23°-25° . . . . 23 m. 18 s.

Pour la phase de diaster

à 17°-18° . . . . 17 m. 18 s.
à 23°-25° . . . . 11 minutes.

Pour la phase d'étranglement :

à 13°,5-16° . . . . 15 m. 12 s.
à 17-18°. . . . . 12 m. 30 s.
à 19°-20° . . . . 11 m. 12 s.
à 21°-22° . . . . 9 minutes.
à 23°-24° . . . . 8 m. 48 s.
à 25° . . . . 7 m. 36 s.

Pour la reconstitution des noyaux-filles :

à 16°-23° . . . . 60 minutes.
à 24°-25° . . . . 47 m. 48 s.

Mais il est facile de faire varier la température dans des limites beaucoup plus considérables, à l'aide de platines chauffantes et réfrigérantes. Pour l'étude

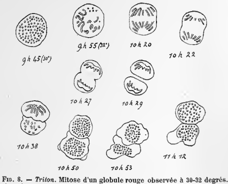


Fig. 8. — *Triton*. Mitose d'un globule rouge observée à 30-32 degrés.
L'ensemble des phases dure une heure et demie. Mouvements amiboïdes des cellules-filles.

des basses températures, l'auteur a fait construire une glacière spéciale dans laquelle le microscope peut être introduit tout entier et qui permet de suivre directement le phénomène observé et de faire varier la température sans bouger la préparation.

Les expériences montrent que la durée des phases diminue avec l'élévation de température jusqu'à un optimum de 30°, et qu'elle augmente avec l'abaissement de température jusqu'à 0°.

L'abaissement de température, de même que son élévation, produit des modifications assez rapides dans la marche de la karyokinèse.

Il ne faudrait pas croire que, dans ces expériences, les variations de rapidité du phénomène dépendent uniquement du passage d'une température à une autre. L'effet produit n'est pas seulement la conséquence de la variation brusque. L'accélération se prolonge, même après l'élévation de température, et tant que la température reste élevée; de même, le ralentissement continue après l'abaissement de température, tant que la température reste basse. L'accélération et le ralentissement ne dépendent donc pas seulement du passage d'une température



Fig. 9. — *Triton*. Sang du cœur. Phases de la mitose d'un globule rouge observées d'abord à 14-15 degrés (le 16 janvier 1903). A partir du stade diaster, la cellule est exposée à une température de 2-3 degrés. A 5 h. 45, la préparation est replacée à la température du laboratoire jusqu'au lendemain. Ralentissement considérable des phases par le refroidissement.

plus basse à une température plus élevée et inversement, mais aussi du degré absolu de la température.

Si le refroidissement a été très énergique, son effet peut se prolonger sous forme d'un certain degré de ralentissement, même lorsque la cellule a été réexposée à la température favorable.

Le refroidissement exerce son action sur la durée de toutes les phases; mais le ralentissement semble surtout marqué pour les phases diaster et étranglement et pour la formation de la membrane nucléaire.

Dans un certain nombre d'expériences, l'auteur a pu observer des cellules témoins, soit dans la même préparation avant le changement de température, soit

dans d'autres préparations, faites en même temps, dans les mêmes conditions, avec le sang du même animal, et observées au même moment, à une température différente. De plus, il a pu, dans une même cellule, en faisant varier la température,

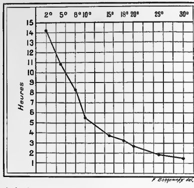


Fig. 10. — Courbe de la vitesse de la division indirecte des hématies du Triton aux différentes températures. On voit que l'influence de la variation de température est d'autant plus importante que la température est plus basse.

ralentir et accélérer alternativement, à son gré, la marche de la division indirecte.

Le résultat des expériences est résumé dans le tableau suivant :

Durée moyenne des phases de la division indirecte des globules rouges du Triton, aux différentes températures.

TEMPÉRATURE (1)	PELOTON serré	PELOTON lâche et étoile	DIASTER	ÉTRANGLEMENT	DÉBUT de la transformation de l'étoile-fille	APPARITION du réseau depuis la séparation	RECONSTITUTION des noyaux-filles
2°. . .	»	»	1h 15m (1°,4)	57m 42s (1°,6)	»	3h 2m 32s (2°,8)	»
5°. . .	»	»	45m (4°,8)	43m 18s (5°)	»	»	»
8°. . .	»	»	»	32m 48s (7°,3)	2h (8°)	2h 26 (6°,8)	5h 20 (8°)
10°. . .	»	»	19m (10°)	22m (10°)	55m (10°)	1h 24m 30s (10°)	»
15°. . .	»	1h 20 (14°,5)	»	15m 12s (15°,3)	»	37m 30s (16°,2)	»
20°. . .	15m 36s (20°,1)	39m 30s (20°,1)	14m 6s (20°,8)	10m 24s (20°,8)	27m 6s (19°,4)	35m 12s (20°,7)	60m (21°,3)
25°. . .	10m (23°,6)	23m 18s (23°,6)	11m (24°,3)	7m 36s (25°)	17m 30s (23°,2)	21m (24°,6)	47m 48s (24°,8)
30°. . .	»	20m 48s (29°,9)	9m (30°,9)	5m 42s (31°,2)	14m 24s (31°)	27m (32°)	37m 36 (33°)

1. On a indiqué dans cette colonne les températures approximatives. Les températures moyennes exactes sont placées au-dessous de la durée moyenne des phases, évaluée ici d'après le résultat de 110 observations.

Aux basses températures, les phases de la division sont si lentes qu'il est difficile de les suivre d'un bout à l'autre. Il est cependant possible, en utilisant les coefficients obtenus et dont nous avons parlé plus haut d'évaluer approximativement la durée totale. On obtient ainsi, d'après la phase d'étranglement :

à 2 degrés	....	14 heures	25 minutes.
5 —	....	10 —	49 —
8 —	....	8 —	12 —
10 —	....	5 —	30 —
15 —	....	3 —	48 —
18 —	....	3 —	15 —
20 —	....	2 —	36 —
25 —	....	1 —	54 —
30 —	....	1 —	27 —

Optimum et températures limites.

Le minimum de durée du phénomène est atteint vers 30-32 degrés (temp. optima). Entre 32 et 37 degrés, il existe une zone dangereuse pour la vitalité de la cellule, qui meurt ordinairement quand on dépasse 37 degrés. La durée de la division augmente graduellement si on abaisse la température. A 2 degrés, la durée de la division indirecte est considérable et présente des variations plus grandes qu'aux températures favorables. La division commencée à la température du laboratoire peut continuer jusqu'à —2 degrés (temp. limite). Entre —2 et —5 degrés existe une zone dangereuse et la cellule meurt le plus souvent quand on abaisse la température au-dessous de —5 degrés. Dans certaines expériences, une température de —5 degrés pendant plusieurs heures arrête la karyokinèse, mais ne tue pas la cellule et n'empêche pas les phases de la division de se poursuivre lorsqu'on replace la cellule à la température du laboratoire.

Mort de la cellule pendant la division.

Quand on dépasse les limites de température compatibles avec la vie de la cellule, on observe l'apparition d'altérations caractéristiques qui se produisent aussi bien aux limites supérieures qu'aux limites inférieures de température et ne semblent pas différentes avec la chaleur ou avec le froid.

Ces altérations nucléaires qui indiquent que la division est arrêtée définitivement par la mort de la cellule sont la chromatolyse et la pycnose. Ces altérations sont bien connues aujourd'hui pour les noyaux au repos. Les deux termes peuvent être conservés parce qu'ils désignent en réalité les deux phases d'un même phénomène : 1° La destruction du réseau chromatique et la dissolution de la chromatine au sein du suc nucléaire; 2° La condensation de ce noyau homogène en une masse unique qui peut se fragmenter en petites masses sphériques. La

chromatine ainsi altérée est beaucoup plus réfringente; c'est ainsi que le noyau de beaucoup d'éléments, indistinct pendant la vie de la cellule, devient visible lorsqu'elle est morte.

C'est ce que l'on observe lorsqu'une cellule en karyokinèse est tuée par une température incompatible avec son existence. Les chromosomes deviennent plus réfringents et la figure nucléaire apparaît plus nette et plus belle. Puis, en quinze à trente minutes, la figure se modifie, les chromosomes subissent une fusion partielle. Ainsi, par exemple, la figure stellaire fait place à une image homogène, réfringente, globulaire, contractée, dont la bordure dentelée rappelle nettement cependant le stade auquel se trouvait la cellule avant sa transformation.

Ces modifications sont caractéristiques. Elles permettent d'affirmer l'arrêt de

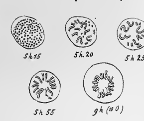


Fig. 11. — *Triton.* Mitose d'un globule rouge. Cellule tuée par la chaleur au stade d'étoile-mère. Le lendemain, figure de pycnose; mais le stade est reconnaissable.

la division et la mort de la cellule et aussi de distinguer des figures karyokinétiques dans des tissus déjà morts; lorsqu'elles surviennent, on peut dire avec certitude qu'une cellule est morte, et non pas seulement arrêtée dans sa division. Il est probable que cette confusion a été déjà faite, en particulier dans des expériences où l'on faisait agir des substances toxiques ou anesthésiques sur la cellule et dans des conditions de sécurité insuffisantes, par exemple, avec des œufs en segmentation, dans lesquels les phases nucléaires ne peuvent être suivies à l'état vivant.

Question de l'arrêt et de la regression de la mitose.

Ainsi, O. Hertwig, dans des expériences souvent citées, a observé, par l'action du froid, dans des œufs d'oursin, l'arrêt de la segmentation. Beaucoup de ces œufs, fixés par les réactifs, montraient des altérations de la figure chromatique, consistant essentiellement dans un épaississement des chromosomes, souvent confondus et fusionnés. Comme un certain nombre d'œufs recommencent à se diviser lorsqu'on les réchauffe, Hertwig admet que ces modifications de la chromatine peuvent n'être que passagères.

Il est fort douteux, au contraire, que les chromosomes altérés aient pu ensuite reconstituer une figure karyokinétique normale. M. Jolly pense que les modifications des chromosomes décrites par Hertwig correspondent simplement à la pycnose et qu'elles existaient par conséquent dans les cellules mortes. L'erreur s'explique par le fait que les chromosomes, invisibles sur l'œuf vivant, ne peuvent être mis en évidence que par les réactifs, et que, par conséquent, deux états successifs, altération, restitution, ne peuvent être suivis sur le même œuf.

Dans leurs expériences sur l'action des anesthésiques sur la segmentation de l'œuf d'Oursin, O. et R. Hertwig ont observé un arrêt de la segmentation, mais ils ont admis, de plus, une sorte de régression de la mitose : fusion des chromosomes en un noyau unique capable de se diviser de nouveau. Comme ces constatations n'ont pu être faites que sur des œufs différents, fixés, et non sur le même œuf à des stades successifs, on peut penser que la preuve de cette régression n'a pas encore été donnée. Van der Strich a déjà montré que la rétrogradation de la mitose, admise par Selenka d'après ses observations sur l'ovule de *Thysanozoon Brocchii*, résultait d'une observation incomplète. M. Jolly, au cours de nombreuses expériences sur les globules rouges du Triton, dans lesquels la figure chromatique peut être suivie si nettement pendant la vie cellulaire, n'a jamais rien remarqué qui ressemble à une régression de la mitose. La karyokinèse progresse régulièrement, s'accélère, se ralentit ou s'arrête, suivant la température, ou bien la cellule meurt et le noyau subit la transformation pycnotique, définitive. Les expériences dans lesquelles on a admis que la mitose pouvait rétrograder sont donc absolument sujettes à revision.

IV. — Influence des actions mécaniques sur la division cellulaire.

Parmi les causes capables d'agir sur la vitesse de la division cellulaire, une des plus importantes, après la température, semble être l'influence des actions mécaniques. L'objet étudié est assez favorable à cet examen puisque les cellules sont libres dans un liquide. Voici le résultat des observations :

a) Lorsqu'un globule rouge, libre dans le plasma, non comprimé, au stade spirem, est sphérique, on ne peut prévoir le sens dans lequel se fera la division. L'axe de la segmentation pourra occuper trois positions principales : il sera, ou dans le plan de la préparation, ou perpendiculaire à ce plan, ou oblique. Dans le 1er cas, les cellules-filles se forment l'une à côté de l'autre; dans le 2e cas, elles se forment l'une au-dessus de l'autre; dans le 3e cas, au fur et à mesure que la cellule s'allonge, au stade diaster, l'axe devient ordinairement de plus en plus oblique, les deux cellules-filles se forment l'une au-dessous de l'autre, chevauchant plus ou moins, ou même se forment l'une à côté de l'autre. Le résultat se comprend facilement : il est dû à ce fait que la cellule, en s'allongeant, rencontre la

résistance de la lame de verre sur laquelle elle glisse; la pesanteur s'ajoute à cet effort pour placer la cellule dans le plan de la préparation;

b) Lorsqu'un globule, non comprimé, au stade spirem, présente une forme ovoïde, l'axe de la division coïncide avec le grand axe de la cellule et la pesanteur place le plus souvent l'axe de la cellule dans le plan de la préparation;

c) Lorsqu'un globule, à un des stades de la mitose, se trouve entre des globules voisins, à leur contact ou plus ou moins comprimé par eux, la division peut être retardée. Le fait se voit bien particulièrement au stade diaster, où la compression des cellules voisines retarde l'ascension polaire des étoiles-filles;

d) Lorsqu'un globule est comprimé entre les plans horizontaux de la lame

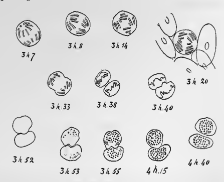


Fig. 12. — *Triton.* Phases de la mitose d'un globule rouge observées à 23 degrés. Ralentissement de la phase de diaster par la compression de cellules voisines.

de verre et de la lamelle, ou simplement étalé sur la surface de la lame, la karyokinèse est le plus souvent ralentie, mais peut s'effectuer complètement;

e) Si la compression est trop forte, la cellule ne tarde pas à mourir; la figure nucléaire subit la pycnose. Cette altération se produit rapidement et surtout si la température dépasse 30°;

f) Lorsqu'un globule à la phase spirem est comprimé entre les plans horizontaux de la lame et de la lamelle, l'axe de la division est toujours dans le plan de la préparation; le plan de segmentation est toujours perpendiculaire au plan de la préparatiou.

Ces expériences, faites pour la première fois sur les cellules somatiques, coïncident avec les résultats de celles qui ont été faites sur les œufs de Batraciens par Pflüger, O. Hertwig, W. Roux, C. Born, et surtout sur les œufs d'Oursins par Driesch, Morgan et Ziegler. Dans les œufs d'Oursins comprimés entre deux plans

parallèles, la segmentation se fait dans le même plan, de telle sorte qu'aux stades 8, 16 et même quelquefois 32, les blastomères constituent un plateau formé de cellules contiguës. Ce n'est qu'à partir des stades 16 ou 32 que les cellules commencent à se placer sur deux plans ; on peut obtenir ultérieurement, avec ces œufs, des larves normales.

On a cherché à expliquer le mécanisme de ces phénomènes. Comme c'est le fuseau qui représente l'axe de la division et qui détermine ainsi le plan de segmentation, on a voulu connaître les conditions qui règlent la position du fuseau dans la cellule. La recherche des causes qui influent sur la direction du plan de division est en effet très important, car c'est l'orientation du plan de division, de même que la multiplication plus active de certaines cellules ou de certains groupes cellulaires qui déterminent la formation des organes de l'embryon.

On sait aussi que la désorientation du plan de division a été invoquée pour expliquer l'histogénèse des cancers épithéliaux (Fabre-Domergue).

1° On a donc dit d'abord, avec Pflüger, que la division se faisait dans le sens de la moindre résistance, et que le fuseau se plaçait dans le sens de cette moindre résistance.

2° On a fait appel ensuite, avec Berthold et Driesch, au principe des surfaces minima. Le fuseau se place de telle sorte que le plan de séparation des cellules-filles coïncide avec le plus petit diamètre de la cellule.

3° On a pensé encore, avec Driesch, que la pression pouvait avoir une influence excitante sur le fuseau et le décider à modifier sa position dans un but téléologique, de telle sorte que la division puisse se faire dans le sens où la cellule a le plus de place pour se développer.

4° On a dit enfin, avec Hertwig (et presque tout le monde s'est rallié à cette formule), que le fuseau se plaçait suivant le plus grand diamètre de la masse protoplasmique qui prend part à la division. Sa position serait influencée par les particules protoplasmiques « de la même manière que les pôles d'un aimant sont influencés, déterminés par la situation des particules de fer qui les entourent ».

M. Jolly montre que, de toutes ces théories, celle qui interprète le mieux les faits, la seule même qui explique quelque chose, est le *principe de la résistance minima* posé d'abord par Plüger, théorie qui est justement celle qui, dans ces dernières années, a eu le moins de faveur.

Si cette manière de voir est juste, elle a le mérite de donner une explication générale de l'effet des actions mécaniques sur la croissance. Lorsque la cellule est obligée de subir une compression, de deux choses l'une : ou la pression sera très forte et la cellule mourra, ou la pression sera plus légère, et, alors, elle déformera la cellule et placera le fuseau dans le sens de la moindre résistance ; on peut dire que le fait a des conséquences heureuses, puisqu'il permet à la

cellule de se multiplier en échappant le mieux possible aux pressions et en profitant au mieux de l'espace qui lui est réservé.

Il se passe dans la cellule le même phénomène qu'une observation banale nous fait voir, quand une jeune tige glisse le long d'un obstacle mécanique. En d'autres termes, les portions internes de la cellule ne se laissent pas écraser; elles sont capables, jusqu'à un certain point, d'échapper à l'effet désastreux des pressions sur la division cellulaire. Le plan de division d'une cellule est quelque chose de malléable et la figure karyokinétique n'a pas cette rigidité que pourrait faire supposer l'observation superficielle et isolée des cellules fixées et colorées.

Modification de l'axe de la division.

On pourrait se demander maintenant à quel moment de la mitose l'axe de la division a acquis sa situation définitive; et encore, s'il peut y avoir un

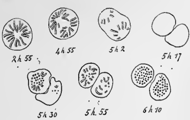


Fig. 13. — Phases de la division d'un globule rouge comprimé suivant le plan de la préparation. Remarquer le changement d'orientation au moment du dédoublement de la plaque équatoriale. A 4 h. 50, l'aspect était identique à celui qui est figuré à 2 h. 55 et l'observation n'a pas été interrompue. Les deux étoiles-filles ont comme glissé l'une sur l'autre dans le plan du dessin. Ralentissement des phases (16°,5).

changement d'orientation dans une cellule dont la mitose est déjà commencée et dans laquelle l'axe de la division semble déjà déterminé.

Que l'influence de la compression puisse se faire sur un globule dont la mitose est déjà commencée, au stade spirem, par exemple, cela n'est pas douteux; on peut le constater facilement. Dans certains cas, il semblerait qu'il y a plus. Si on trouve un globule dans lequel la plaque équatoriale se présente de face, dans le plan de la préparation, stade où l'orientation de la division est déjà déterminée, il peut arriver qu'on voie se former une plaque équatoriale de profil à laquelle succède une division dont l'axe est horizontal. Dans d'autres cas, après un temps souvent assez long, comme si les mouvements de la cellule étaient gênés et comme s'ils tardaient à se faire pour cette raison, on voit certaines anses se porter vers un pôle, d'autres se diriger vers l'autre pôle, et la formation

des étoiles-filles se faire sans qu'à aucun moment il n'y ait eu de plaque équatoriale perpendiculaire au plan de la préparation.

La compression semble donc bien agir sur les portions internes de la cellule, et, en les déplaçant, elle est capable de modifier l'axe de la division, même lorsque celui-ci paraissait déjà déterminé.

V. — Persistance de la division cellulaire « *in vitro* ».

Les recherches de M. Jolly sur la division cellulaire l'ont amené à montrer que les cellules qu'il étudiait étaient capables de continuer à se multiplier *in vitro* pendant un temps très considérale. Les résultats de ces expériences l'ont conduit à exprimer quelques opinions sur le rôle du noyau dans la cellule. Ces faits seront analysés aux chapitres II (*Survie des cellules en dehors de l'organisme*) et III (*Physiologie du noyau cellulaire*).

CHAPITRE II

RECHERCHES SUR LA SURVIE DES CELLULES EN DEHORS DE L'ORGANISME

Sur la durée de la vie et de la multiplication des cellules animales en dehors de l'organisme. *C. R. de la Société de Biologie*, 7 novembre 1903, p. 1266. — Recherches expérimentales sur la division indirecte des globules rouges. *Archives d'anatomie microscopique*, t. VI, fasc. 4, avril 1904, p. 455. — Sur la survie des cellules en dehors de l'organisme. *C. R. de la Société de Biologie*, 9 juillet 1910, t. LXIX, p. 86. — Sur la survie des leucocytes. *C. R. de la Société de Biologie*, 22 octobre 1910, t. LXIX, p. 296. — Sur la signification des figures de mitose que l'on observe dans les tissus séparés du corps. *C. R. de la Société de Biologie*, 24 décembre 1910, t. LXIX, p. 608. — Sur la survie des leucocytes. Démonstration. *C. R. de la Société de Biologie*, 22 juillet 1911, t. LXXI, p. 147.

On sait que certains organes, séparés du corps, peuvent continuer à vivre et à fonctionner pendant un temps relativement assez long, quand on réussit à les placer dans des conditions convenables. L'expérience a été faite bien des fois avec le cœur des Vertébrés à sang froid, et elle a même été réalisée avec le cœur des Mammifères. Des survies plus longues ont été obtenues plus facilement encore avec les tissus et les cellules. Sans parler des œufs, des graines et des spores, le fait est connu pour les spermatozoïdes, pour les cellules épithéliales. Enfin, des fragments de tissus enlevés dans le but de pratiquer des greffes, peuvent continuer à vivre longtemps *in vitro*. Toutefois, les résultats sont très différents suivant les tissus, car si Wentscher, chez l'Homme, a obtenu des greffes avec des fragments épidermiques détachés de l'organisme depuis huit jours et plus, si Grohé, Donati et Solieri ont obtenu des transplantations osseuses avec des lambeaux périostiques préparés depuis plusieurs jours, Cristiani compte par secondes le temps que peuvent rester à l'air, séparés de l'organisme, des fragments de tissu thyroïdien sans dommage pour le succès de la greffe.

Comme critère de la survie de la culture, il ne faut pas se fier à l'intégrité de la structure, mais se baser seulement sur la constatation de phénomènes de motilité si faciles à reconnaître : mouvements amiboïdes de leucocytes, mouvements de cils vibratiles, division cellulaire, contraction de fibres musculaires, etc.

Les expériences de M. Jolly sur la division des globules rouges du Triton à l'état vivant lui ont montré que des cellules animales, non seulement peuvent vivre un temps assez long *in vitro*, mais, de plus, peuvent continuer longtemps de

s'y multiplier. Pour réussir ces expériences, il faut choisir un Triton en pleine régénération sanguine et recueillir le sang dans les meilleures conditions de propreté. Dans les préparations conservées, on peut observer des mitoses pendant 8, 10, 12 et 15 jours. Il s'agit bien là de cellules vivantes et en division effective, puisque rien n'est plus facile que de suivre, l'œil au microscope, les phases successives de la division indirecte de ces cellules.

Ces observations montrent d'une manière particulièrement frappante l'indépendance relative des cellules. Elles sont le premier essai de culture des tissus animaux qui ait été réalisé. Elles constituent encore aujourd'hui les faits les plus sérieux qui aient été donnés en faveur de la possibilité d'obtenir un jour la

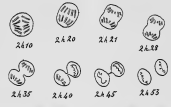


Fig. 14. — *Triton*. Mitose d'un globule rouge dans une goutte de sang conservée depuis quinze jours *in vitro* (16-30 janvier 1903, 17°-18°).

culture des tissus animaux annoncée par Carrel et Burrows en 1910, mais dont la preuve ne semble pas avoir été complètement donnée.

La durée des phases de la division dans les cellules qui ne sont restées que quelques jours *in vitro*, rentre dans les limites normales. Mais dans les cellules qui sont restées plus longtemps *in vitro*, on observe un certain ralentissement causé soit par la diminution de l'oxygène ambiant, soit par la sénescence des cellules. Il est possible aussi que la division soit plus lente, parce que les cellules appartiennent à une génération ultime. Comme l'a montré Ziegler, la durée des premières segmentations de l'œuf des Nématodes augmente avec les divisions successives. On pourrait aussi, à la rigueur, attribuer le ralentissement à la concentration du milieu si l'on se reporte aux expériences faites par Bataillon chez l'Ascaris. On pourrait aussi invoquer la diminution de la valeur nutritive du milieu, mais il faut remarquer que des hématies se détruisent constamment dans ces préparations; elles cèdent donc au plasma leurs matériaux nutritifs.

Mise à part la question de vitesse, les phases de la division s'accomplissent en général normalement ; cependant, on observe quelquefois des anomalies. De plus, au moment de l'étranglement du corps cellulaire, il peut persister pendant longtemps un pont entre les cellules-filles, comme si le mouvement protoplasmique était partiellement paralysé.

Les expériences de Hédon et Fleig sur la persistance des contractions de l'intestin grêle isolé dans des milieux nutritifs artificiels avaient montré que la conservation de l'organe à une température basse protégeait la survie pendant plusieurs jours. Morpurgo, dans son travail sur la survivance de lambeaux périostiques en dehors de l'organisme, avait aussi insisté sur ce fait.

Comme ces auteurs, M. Jolly observe, dans l'objet qu'il étudie, que la conservation de la préparation à une température basse prolonge la survie des cellules et la persistance de leur pouvoir de multiplication.

D'une manière générale, dans ces expériences, les globules rouges meurent

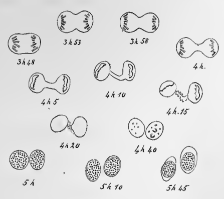


Fig. 15. — *Triton*. Mitose d'un globule rouge dans une goutte de sang conservée depuis douze jours *in vitro*. Persistance d'un pont protoplasmique entre les cellules-filles.

avant les leucocytes qui les incorporent. Ce fait a une certaine importance, si on se rappelle qu'au moment où ont été publiées ces expériences, on croyait généralement que les leucocytes, fragiles, se détruisent avec la plus grande facilité dans le sang sorti des vaisseaux. Cependant, les histologistes avaient montré qu'on peut suivre leurs mouvements longtemps *in vitro*. Ainsi, Cardile avait obtenu une survie de douze jours et Ranvier une survie de vingt-cinq jours. M. Jolly vérifie les faits avancés par ces auteurs, et observe les mouvements des leucocytes du Triton *in vitro* à température du laboratoire pendant vingt-sept jours. Puis, reprenant ces expériences dans des conditions plus favorables, il obtient une survie considérable et inattendue.

Le sang de Tritons et des Grenouilles était aspiré dans le cœur à l'aide de pipettes stérilisées, dans la partie effilée remplie d'une petite colonne de sang,

était ensuite séparée et scellée sans addition d'aucun liquide, ni d'aucun réactif. Si le sang n'a pas subi le contact des tissus, la coagulation, en général, ne se produit pas. Il est juste de dire, du reste, que même avec des tubes où le sang s'est coagulé, on peut faire de bonnes observations, parce que de nombreux leucocytes vivants s'échappent du caillot et qu'on les observe dans le sérum. Ce fait vient encore à l'encontre de l'opinion si souvent exprimée de la fragilité des leucocytes et de leur destruction dans l'acte de la coagulation.

Ces tubes étaient conservés à la glacière. Après différents intervalles de temps, ils étaient ouverts et le sang était examiné entre lame et lamelle à la température du laboratoire. Dans ces conditions, M. Jolly a pu suivre les mouvements amiboïdes des leucocytes vivants dans du sang conservé *in vitro* depuis

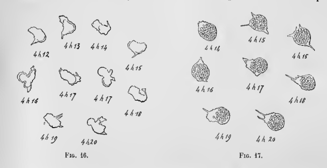


Fig. 16. Fig. 17.

Fig. 16. — *Rana temporaria.* Sang du cœur prélevé le 9 décembre 1909, conservé en tube scellé à la glacière. Mouvements amiboïdes d'un leucocyte observés le 26 juillet 1910 à la température du laboratoire. Survie de sept mois et demi.

Fig. 17. — *Rana temporaria.* Sang du cœur prélevé le 9 décembre 1909, conservé en tube scellé à la glacière. Mouvements amiboïdes d'un leucocyte observés le 8 octobre 1910 à la température du laboratoire (18°). Survie de dix mois.

plusieurs mois. Le maximum de la survie a été jusqu'ici de *quinze mois.* Il est possible que la survie puisse atteindre un temps plus considérable encore.

Dans ces expériences, les leucocytes ne semblent pas se diviser. Il est probable que les cellules qu'on observe après plusieurs mois sont des cellules qui existaient telles au moment où le sang a été placé *in vitro.*

Il n'est pas nécessaire de réchauffer le sang pour observer les mouvements des leucocytes; le temps d'ouvrir le tube et de faire la préparation à la température du laboratoire suffit. Il s'écoule donc à peine quelques minutes entre la sortie de la glacière et l'observation des mouvements. Cette constatation permet de penser que la limite inférieure de la température à laquelle peut se

manifester l'activité des leucocytes est très basse. C'est ce que M. Jolly a constaté. En se servant d'un dispositif particulier qui a servi à ses expériences sur la division cellulaire, il a constaté que les mouvements des leucocytes du Triton pouvaient être suivis directement au microscope jusqu'à une température voisine de 0 degré. Quelquefois même, une température un peu inférieure à ce point n'arrête pas leur activité. Cette constatation est importante, car elle nous donne une idée de la durée de la vie du protoplasme animal. Ces cellules avaient été conservées à une température permettant leur activité, ou très voisine du point où cette activité aurait été mise en jeu; il ne s'agissait donc pas d'un protoplasme absolument paralysé; or, il s'est conservé tel pendant plus d'un an.

Quant à la résistance au froid, c'est-à-dire le retour de l'activité après l'arrêt

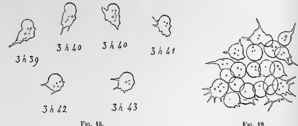


Fig. 18. Fig. 19.

Fig. 18. — *Rana temporaria.* Sang du cœur conservé en tube scellé depuis le 28 juillet 1910. Mouvements d'un leucocyte observés à la température de 25 degrés le 25 juillet 1911. Survie de un an.

Fig. 19. — Même préparation que figure 18. Groupe de leucocytes présentant des mouvements pseudopodiques. Tous sont vivants.

des mouvements par exposition à une basse température, elle semble, d'après les expériences de M. Jolly, beaucoup plus grande qu'on ne le croyait, car une exposition de plusieurs heures à une température de — 5 degrés à — 6 degrés ne semble avoir aucune influence sur l'activité des leucocytes, lorsqu'on a replacé le sang à la température du laboratoire. Avec le sang des Batraciens et surtout avec le sang des Mammifères, il semble qu'il soit préférable de conserver le sang à une température un peu supérieure à 0 degré.

Lorsqu'on conserve *in vitro* des fragments de tissus et qu'on les fixe après un temps variable, on peut observer au microscope des figures de division cellulaire. De pareilles observations peuvent être faites dans les tissus prélevés sur le cadavre. Quelle est la signification de ces figures de mitose?

Flemming, dans des expériences déjà anciennes, faites sur de jeunes larves

de Batraciens, avait constaté que si on abandonne pendant plusieurs heures des tissus riches en divisions indirectes comme l'épiderme, on trouve au bout de ce temps peu de figures de division et, au contraire, beaucoup plus de cellules à deux noyaux. Il pensait que les divisions commencées continuaient à s'effec-

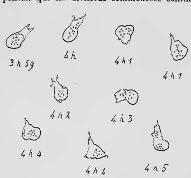


Fig. 20. — *Rana temporaria.* Sang du cœur conservé en tube scellé depuis le 28 juillet 1910. Mouvements d'un leucocyte observés le 3 novembre 1911, à 20 degrés. Survie de quinze mois.

tuer, mais que beaucoup avortaient et n'aboutissaient qu'à la division nucléaire sans division protoplasmique.

Dans les expériences sur la division cellulaire, dans lesquelles M. Jolly a

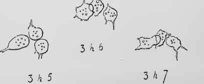


Fig. 21. — Même préparation que figure 19, observée le 4 novembre 1911 à 18 degrés. Mouvements de trois leucocytes.

pu suivre pendant quinze jours les mitoses des globules rouges dans le sang du Triton, *in vitro*, il s'agit bien de nouvelles mitoses.

M. Jolly a fait également des observations sur la moelle osseuse du cobaye et de la Grenouille conservée *in vitro* dans le sérum sanguin de l'animal qui fournit la moelle, à 37 degrés pour le Cobaye, à la température du laboratoire

pour la Grenouille. Il a pu observer la mitose des myélocytes à l'état vivant, après vingt-quatre ou quarante-huit heures de séjour *in vitro*.

On pourrait penser que les figures de mitoses trouvées dans les fragments séparés du corps correspondent à des cellules mortes pendant la division, mais



Fig. 22. — *Rana esculenta* ♂. Moelle osseuse du fémur, fragment placé dans le sérum sanguin du même animal. Mitose d'un myélocyte observée *in vitro* à la température du laboratoire (20°). Les chromosomes sont visibles dans une des cellules-filles à 6 h. 3. Expérience du 19 octobre 1904.

dans lesquelles les modifications structurales dues à la cadavérisation n'ont pas encore eu le temps de s'effectuer. Dans ses expériences sur la division cellulaire, M. Jolly a tué des cellules par la chaleur, pendant la karyokinèse même; dans ces conditions, des altérations, très faciles à reconnaître, ne tardent pas à se produire : la figure nucléaire devient immédiatement très réfringente, les phases

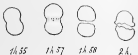


Fig. 23. — Cobaye. Fragment de moelle osseuse du fémur placé dans le sérum sanguin du même animal et conservé *in vitro* à 37 degrés depuis quarante-huit heures. Mitose d'un myélocyte. La figure nucléaire n'est pas visible. Expérience du 30 novembre au 2 décembre 1910.

s'arrêtent, puis, en un quart d'heure à une demi-heure, la figure s'altère; mais cette altération n'empêche pas, vingt-quatre heures après, de reconnaître, dans beaucoup de cas, la mitose; les chromosomes sont souvent encore très nets, bien que plus épais et serrés les uns contre les autres.

De pareilles altérations des figures de karyokinèse se reconnaissent dans les tissus conservés *in vitro*.

Parmi les figures de mitose qu'on rencontre dans les tissus cadavérisés ou séparés du corps : 1° une partie correspond donc à des cellules frappées de mort pendant la division, à des intervalles variables de la mort somatique ; 2° une partie correspond à des divisions déjà commencées qui continuent à s'effectuer plus ou moins lentement, ou avortent ; 3° une partie, moins importante, à de nouvelles divisions, qui, dans certains tissus tout au moins, peuvent continuer à s'effectuer dans le fragment séparé et conservé *in vitro*.

Si l'on ajoute que, même dans ce dernier cas, la cellule qui se divise peut être entourée d'un très grand nombre de cellules incontestablement mortes, on voit que les figures de division cellulaire qu'on rencontre dans les fragments de tissus conservés *in vitro* doivent être soumises à une interprétation critique minutieuse avant de pouvoir être considérées comme les signes certains d'un accroissement véritable du tissu.

CHAPITRE III

RECHERCHES SUR LA PHYSIOLOGIE DU NOYAU CELLULAIRE

Le noyau et l'absorption des corps étrangers. *C. R. de la Société de Biologie*, 23 novembre 1901, p. 1006. — Origine nucléaire des paranuclei des globules sanguins du Triton. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 5e session, Liége, 1903, p. 115. — Recherches expérimentales sur la division indirecte des globules rouges. *Archives d'anatomie microscopique*, t. VI, fasc. 4, avril 1904, p. 455.

Les expériences de M. Jolly sur la survie des cellules et sur la persistance de la multiplication cellulaire *in vitro* lui avaient montré le fait suivant : la durée des phases de la division, dans les cellules qui ne sont restées que quelques jours *in vitro*, rentre dans les limites normales. Mais dans les cellules qui ont séjourné plus longtemps en dehors de l'organisme, les phases de la karyokinèse sont un peu ralenties. Ces phases s'accomplissent en général normalement, mais on peut observer parfois des anomalies. Parmi ces anomalies, il en est une qui présente un intérêt particulier parce qu'elle nous donne quelques renseignements sur la vie du noyau cellulaire.

Dans les conditions habituelles, la séparation des deux jeunes globules sanguins nés de la division d'une cellule-mère se fait par un étranglement qui progresse régulièrement de la périphérie au centre. Il arrive enfin un moment où les deux cellules ne sont plus reliées que par un pont très mince et excessivement court qui ne tarde pas à se rompre. Le plus souvent, ce pont est invisible, les deux cellules étant au contact. Or, dans les observations faites sur des cellules conservées depuis longtemps *in vitro*, on peut voir quelquefois le pont qui réunit les deux cellules-filles persister, et parfois long et épais, pendant un temps assez considérable. Tout se passe comme si le mouvement protoplasmique qui est la condition de la séparation, était partiellement paralysé. M. Jolly a également observé des faits de ce genre dans les cellules en division soumises à l'action de températures basses.

Ainsi, l'action du manque d'air ou du froid, l'action paralysante en un mot, semble avoir un effet plus rapide sur le protoplasme que sur le noyau. Déjà, dans ses expériences sur l'influence de la température, l'auteur avait observé que le ralentissement ou l'accélération étaient plus manifestes dans la phase d'étran-

glement où le mouvement protoplasmique intervient nettement. Dans les expériences faites à des températures basses, lorsqu'on réchauffe la cellule, l'action paralysante du froid se prolonge souvent sur les phases ultérieures, à la température du laboratoire, et un peu plus sur les phases nucléaires que sur les phases de diaster et d'étranglement, comme si le noyau, ayant ressenti les effets du froid plus tardivement que le protoplasma, se réchauffait aussi plus lentement que lui.

Il ne faut donc pas dire, avec Demoor, que la vie du noyau est essentiellement différente de celle du protoplasma, mais plutôt avec Lœb et Hardesty, que le protoplasma est plus sensible que le noyau aux excitations extérieures.

On peut supposer alors l'existence de conditions expérimentales dans lesquelles la paralysie du protoplasma atteindra son maximum à un moment où la division nucléaire pourra encore s'effectuer. C'est ainsi que Lœb, Morgan, Norman, Driesch, en soumettant des œufs d'Oursins fécondés à des influences modificatrices (concentration, dilution du milieu, etc.), ont pu obtenir des cellules-œufs multinucléées. Des résultats analogues ont été obtenus par Hertwig et par Bataillon sur l'œuf des Batraciens. Gerassimoff a obtenu des cellules multinucléées par l'action de basses températures sur les cellules végétales.

Dans ses expériences, M. Jolly n'a pas obtenu de cellules à noyaux multiples; il a observé seulement l'ébauche de ce phénomène sous la forme d'une paralysie partielle du protoplasma, au moment de la séparation des cellules-filles; mais ces observations directes de la cellule vivante, pendant l'accomplissement d'une fonction où la vie du noyau est celle du protoplasma, peuvent être, jusqu'à un certain point, analysées, donnent une précision beaucoup plus grande aux hypothèses qui ont pu être faites sur les relations fonctionnelles de ces deux parties de la cellule.

Il existe donc des faits qui nous permettent de supposer que le noyau, en général, a une sensibilité moins vive que le protoplasma, ou, pour mieux dire, réagit moins vite aux influences extérieures. Cela ne veut pas dire que le noyau soit moins altérable. Des influences trop vives, brutales, peuvent l'altérer ou le tuer en même temps que le protoplasma, ou peut-être même avant. Il faut penser seulement que l'action délicate mais suffisante des agents extérieurs se fait sentir d'abord sur le protoplasma, puis sur le noyau, ce qui pourrait tenir à ce fait que le noyau est généralement entouré de tous côtés par le protoplasma. Certaines cellules à noyaux multiples pourraient être alors le résultat d'un ralentissement de l'activité protoplasmique. Il en est ainsi par exemple des cellules géantes de la moelle osseuse.

Le noyau nous apparaît donc dans la cellule comme l'organe différencié, destiné à accumuler l'énergie, ou, si l'on veut, moins prêt que le protoplasma à la transformer et à l'utiliser. Il serait ainsi, pour la vie de la cellule, le volant, le régulateur, qui pare aux effets des excitations trop violentes ou des privations,

et qui transforme les réactions brusques, et, par conséquent, la vie fragile du protoplasma en une vie plus durable. Cette manière de voir est d'accord avec les résultats des expériences de mérotomie.

Incorporation des corps étrangers par le noyau.

Parmi les questions qui se posent au sujet des relations fonctionnelles entre le noyau et le protoplasma, il en est deux autres qui ont été abordées dans les recherches de M. Jolly : l'une est celle de l'absorption par le noyau des granulations intracytoplasmiques; l'autre, celle de l'origine nucléaire de certains produits cytoplasmiques.

Le noyau cellulaire est-il capable d'incorporer les granulations protoplasmiques et les corps étrangers? On n'en sait rien. Certains auteurs ont publié, il est vrai, des observations dans lesquelles ils auraient vu des granulations protoplasmiques absorbées par le noyau. On peut citer, à ce sujet, les observations de A. Brass et de son élève E. Knappe faites sur les Infusoires et sur les cellules de l'organe de Bidder du Crapaud. Mais ces auteurs se sont contentés d'observer des granulations protoplasmiques, et non des corps étrangers, ce qui offre bien des causes d'erreur; leurs figures et leurs descriptions sont très loin d'entraîner la conviction. Il faudrait s'adresser à des corps étrangers reconnaissables.

M. Jolly s'est proposé de voir si des corps étrangers offerts à des cellules pouvaient, à la suite de l'absorption par le corps cellulaire, pénétrer dans le noyau. Il s'est adressé aux cellules de la lymphe péritonéale du Triton. Si on observe, à la température du laboratoire, la lymphe péritonéale vivante d'un Triton neuf, on voit beaucoup de cellules lymphatiques s'étaler en minces lames, phénomène bien décrit par Max Schultze et par Ranvier. Si on fixe la préparation dans ces conditions, on s'aperçoit que les noyaux de ces cellules sont ovalaires. Mais si on ajoute à la lymphe un peu d'amidon, et qu'on fixe au bout de quelques heures, on est surpris de voir que beaucoup de noyaux ne sont plus ovalaires, mais d'aspect polymorphe, et profondément découpés. Dans chaque enfoncement du noyau se trouve un grain d'amidon. Les facettes des grains se moulent si exactement sur les découpures du noyau qu'on ne peut s'empêcher de penser que ce sont les grains qui ont causé ces déformations. Mais il y a plus : certains grains se trouvent au centre du noyau. Il s'agit, dans certains cas, d'une découpure plus profonde qui a permis aux deux extrémités du noyau en bissac de se toucher; mais, quelquefois, il n'est plus possible de retrouver l'entrée du petit golfe. Tout se passe comme si réellement les deux saillies nucléaires s'étaient soudées derrière le corps étranger ainsi incorporé.

Quel est le mécanisme de ce phénomène? Est-il le résultat de mouvements actifs du noyau? On a décrit, dans certaines cellules, des déformations actives du noyau. Sans discuter la valeur de ces observations, car l'amiboïsme du noyau est

fort possible, il est peu probable qu'il s'agisse ici d'un phénomène de ce genre. Pendant son étalement, le cytoplasme repousse naturellement vers les parties centrales, les granulations protoplasmiques et les corps étrangers. Cette répulsion peut être assez durable, lente et énergique pour enfoncer les corps étrangers dans le noyau, modeler ainsi ses contours et même faire pénétrer complètement en lui le corps étranger.

Origine nucléaire des corpuscules paranucléaires des hématies.

Pendant la régénération du sang chez les Tritons engraissés après l'anémie provoquée par un long jeûne, on observe dans le sang la présence d'éléments



Fig. 24. — *Triton crêté.* Sang du cœur. Différents aspects de la transformation des bourgeons du noyau en corpuscules paranucléaires.

spéciaux qui ont beaucoup de rapports avec les hématoblastes, cellules fusiformes, thrombocytes décrits par Hayem, Neumann, Dekhuysen, dans le sang des Batraciens. Il existe fréquemment dans ces cellules de petits corps sphériques réfringents, placés le plus souvent à l'un des pôles ou aux deux pôles de l'élément. Ces corps, colorables par les couleurs nucléaires, ont déjà été vus par les auteurs cités plus haut, mais leur nature était énigmatique. Ils peuvent être rapprochés des corpuscules paranucléaires décrits par Bremer dans le sang des Chéloniens et qui ont intrigué les parasitologistes.

M. Jolly montre que ces corpuscules énigmatiques sont d'origine nucléaire. On peut suivre toutes les étapes de la transformation d'un bourgeon nucléaire qui s'isole, se condense et subit la transformation pycnotique.

Ce phénomène est à rapprocher des faits nombreux dans lesquels on a montré l'émission, par le noyau, d'une partie de sa substance dans le protoplasma (Henneguy, Prenant, Laguesse, Dubosq, etc.).

Un bourgeonnement nucléaire dégénératif du même genre existe dans les globules rouges nucléés des Mammifères. Chez les Batraciens, les cellules qui ont subi ce bourgeonnement nucléaire dégénératif sont capables de se multiplier par mitose; il s'agit donc, non pas d'un phénomène de mort, mais d'un véritable rejet de chromatine.

CHAPITRE IV

RECHERCHES SUR LA PHYSIOLOGIE DES LEUCOCYTES

Action des solutions salées sur les mouvements amiboïdes des globules blancs *in vitro*. *C. R. de la Société de Biologie*, 17 juillet 1897, p. 758. — Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la leucémie. *C. R. de la Société de Biologie*, 8 janvier 1898, p. 30. — Sur les mouvements amiboïdes et sur le noyau des cellules éosinophiles. *C. R. de la Société de Biologie*, 21 mai 1898, p. 554. — Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. *Archives de médecine expérimentale*, juillet et septembre 1898, p. 546 et 616, et *Thèse de doctorat en médecine*, Paris 1898. — Recherches sur la division indirecte des cellules lymphatiques granuleuses de la moelle des os. *Archives d'anatomie microscopique*, t. III, mars 1900, p. 168. — Cellules plasmatiques, cellules d'Ehrlich et clasmatocytes. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, 3ᵉ session, Lyon, 1901, p. 78. — Sur les mouvements des myélocytes. *C. R. de la Société de Biologie*, 7 décembre 1901, p. 1069. — Sur quelques points de l'étude des globules blancs du sang dans la leucémie, à propos de la fixation du sang. *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1902, p. 73. — Sur les mouvements des lymphocytes. *C. R. de la Société de Biologie*, 7 juin 1902, p. 661. — Sur les mouvements des lymphocytes. *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1903, p. 54. — Abandon, par les leucocytes, de particules protoplasmiques vivantes au cours de leurs mouvements et de leur migration. *C. R. de la Société de Biologie*, 13 mars 1909, t. LXVI, p. 417. — Sur quelques points de la morphologie du sang étudiés par l'observation de la circulation dans l'aile de la Chauve-souris. *Archives d'anatomie microscopique*, juin 1909, t. XI, p. 94.

Au moment où M. Jolly a entrepris ses recherches, les mouvements des leucocytes, découverts au milieu du XIXᵉ siècle par Warthon Jones et Davaine, étudiés ensuite par Max Schultze chez les Mammifères et chez l'Homme, étaient bien connus. Par leur observation directe, on avait donné une idée de ce qu'était le cytoplasme nu des cellules animales et démontré l'influence de la température sur l'activité protoplasmique ; ces mouvements expliquaient le mécanisme de la phagocytose et de la migration. Mais les travaux d'Ehrlich étaient survenus. Même en mettant de côté les points en discussion, il était certain qu'on avait jusque-là confondu sous le nom générique de globules blancs un bien grand nombre de cellules : les différents aspects des leucocytes du sang, les cellules de la moelle osseuse, de la rate, des ganglions et du tissu lymphoïde, les cellules plasmatiques, etc. La motilité était-elle une propriété générale, s'appliquait-elle à toutes ces cellules? C'est ce qu'on ne savait pas. Max Schultze et Ranvier avaient déjà,

il est vrai, donné à ce sujet d'utiles indications, mais les travaux d'Ehrlich les rendaient insuffisantes.

M. Jolly montre que la motilité est une propriété à peu près générale des leucocytes, mais que ses caractères sont différents suivant le type de leucocytes. Ce sont les leucocytes à noyau polymorphe et à fines granulations acidophiles qui sont les cellules les plus mobiles. Les leucocytes à granulations éosinophiles ont aussi des mouvements actifs, mais en général un peu moins vifs, et leurs déformations sont toujours moins considérables. Les mouvements des leucocytes éosinophiles se voient dans le sang normal, dans le sang pathologique où ces cellules sont nombreuses, comme le sang des lépreux, dans le sang normal du Cheval, animal chez lequel les granulations sont énormes, etc. Les autres leucocytes du sang, ceux qui ont un noyau arrondi, et dont le cytoplasme ne porte pas

Fig. 25.

Fig. 26.

Fig. 25. — *Lapin.* Suc exprimé de la section du ganglion poplité. Mouvements d'un gros lymphocyte observés à la température de 39 degrés. On voit très nettement le noyau dans plusieurs phases. 600/1.

Fig. 26. — *Lapin.* Lymphe du canal thoracique. Mouvements d'un petit lymphocyte dont le diamètre est un peu inférieur à celui d'un globule rouge, observés à la température de 34-36 degrés. On aperçoit le noyau dans quelques phases. 600/1.

de granulations, ont des mouvements beaucoup moins actifs. Ces mouvements sont difficiles à mettre en évidence pour les plus petites de ces cellules, pour les lymphocytes. Cependant, dans le sang des Batraciens urodèles, où leur noyau est bien visible pendant la vie de la cellule, dans la lymphe de la Grenouille fixée pendant les mouvements des lymphocytes, dans le sang de la lymphocytémie chez l'Homme, dans le sang du Lapin, objets d'étude favorable parce que les lymphocytes y sont nombreux, on peut les mettre en évidence. On peut également les observer dans le suc exprimé des ganglions et dans la lymphe du canal thoracique, qui ne contient guère que des lymphocytes.

Les lymphocytes sont donc doués de motilité. On n'observe, à vrai dire, cette motilité, en général, que sur un petit nombre d'entre eux, ce qui explique que, dans certains cas, elle puisse très facilement passer inaperçue. Ces mouvements sont en général peu considérables et nécessitent une température relative-

ment élevée, tandis que les mouvements des leucocytes à noyau polymorphe se voient déjà à la température du laboratoire. Ils s'accompagnent quelquefois d'une reptation véritable. Ils permettent donc la diapédèse de ces cellules, mais étant donnée la différence considérable d'activité, cette diapédèse doit être infiniment plus rare et plus discrète que celle des leucocytes à noyau polymorphe. Il existe donc des différences dans la motilité des différents types de leucocytes du sang, et ces différences sont en rapport avec le résultat de l'observation de la leucocytose. Il se trouve justement que ce sont les cellules les plus mobiles qu'on voit alors arriver au sang avec le plus de facilité.

A propos des mouvements des lymphocytes, on pourrait se demander quelle est la raison qui fait qu'un si grand nombre de lymphocytes soient privés de

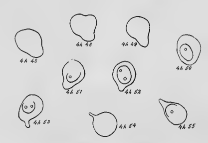


Fig. 27. — Myélocytémie. Sang du doigt. Mouvements d'un myélocyte à protoplasma homogène, finement granuleux, observés à la température de 38 degrés. Dans plusieurs phases, on aperçoit distinctement le noyau ovalaire, avec ses nucléoles.

mouvements, alors que d'autres sont parfaitement actifs. Comme ces différences se voient sur des cellules situées les unes à côté des autres dans le même milieu, examinées à la même température, et ayant souvent même aspect et mêmes dimensions, on pourrait supposer qu'il s'agit là, non pas d'éléments divers, à proprement parler, mais d'éléments d'âge différent. Existe-t-il, en effet, une différence entre l'activité des lymphocytes des follicules et l'activité des lymphocytes des sinus? Nous savons depuis Flemming que c'est dans les follicules que se trouvent les foyers de multiplication de ces cellules, et que, suivant toute vraisemblance, les lymphocytes des sinus sont plus âgés que les lymphocytes des follicules. C'est donc là une question importante, mais que jusqu'ici M. Jolly n'a pu résoudre pour les lymphocytes. Mais si dans les ganglions, dans le tissu lymphoïde en général, les formes-mères et les formes-filles sont difficiles à reconnaître, surtout sur des cellules vivantes, il existe un autre tissu hématopoïétique, celui de la moelle rouge, dans lequel les cellules-mères et les cellules-filles (ou

résultant de la transformation des cellules-filles) sont plus faciles à distinguer. M. Jolly est donc ainsi amené à étudier les mouvements des myélocytes. Il les étudie, non seulement dans la moelle osseuse, mais surtout dans un objet beaucoup plus favorable, le sang de la myélocytémie, dans lequel les myélocytes se trouvent en quantité considérable. Il montre que les myélocytes ont des mouvements, mais beaucoup plus lents ou beaucoup moins étendus que ceux des leucocytes à noyau polymorphe. Ici, les formes-mères sont donc des cellules beaucoup moins mobiles que les formes-filles. La cellule-fille qui résulte de la karyokinèse d'un myélocyte, et qui se transforme en leucocyte véritable, a

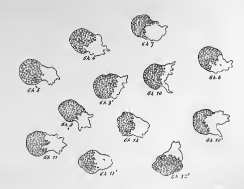


FIG. 28. — Myélocytémie. Sang du doigt. Mouvements d'un myélocyte dont le protoplasma porte de grosses granulations réfringentes (38°).

acquis progressivement sa mobilité, comme la spermatide lorsqu'elle s'est transformée en spermatozoïde.

Les recherches de M. Jolly sur les mouvements des globules blancs montrent donc que la propriété amiboïde est une propriété générale, mais que les différents types de leucocytes ne la possèdent pas au même degré. Les formes-mères qui existent dans les organes hématopoïétiques sont des cellules moins mobiles que les leucocytes proprement dits auxquels elles donnent naissance.

Ces constatations éclairent le mécanisme de la leucocytose et de la leucémie. Si les leucocytes polynucléaires sont ceux qui affluent le plus souvent pendant la leucocytose, c'est que cette variété cellulaire représente la forme mûre du tissu de la moelle osseuse, la plus nombreuse et aussi la plus mobile.

La disposition qu'affectent les globules blancs dans les vaisseaux, pendant la

circulation, a été souvent étudiée chez les Batraciens, mais pas chez les Mammifères. L'observation est, en effet, beaucoup plus facile chez les poïkilothermes. M. Jolly montre que dans les vaisseaux de l'aile de la Chauve-souris, on peut observer nettement la margination des leucocytes. La margination s'exagère régulièrement avec le ralentissement de la circulation, et enfin, dans les capillaires et les veines où le courant est momentanément arrêté ou simplement ralenti, on voit les leucocytes s'accumuler et former des amas considérables. Ces faits expliquent les irrégularités qu'on peut trouver dans le nombre des globules blancs du sang veineux et du sang des capillaires. Ils expliquent, pour une grande part, l'abaissement momentané du nombre des leucocytes qui succède brusquement à l'injection intraveineuse de certaines substances.

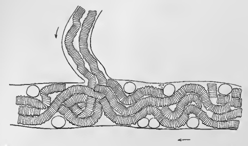


Fig. 29. — Circulation dans l'aile de la Chauve-souris. Veinule dans laquelle la circulation est très ralentie et qui reçoit un capillaire. Disposition des piles de globules rouges. Margination des leucocytes.

La résistance et l'altérabilité des globules blancs sont encore peu connues. La plupart des auteurs, surtout sous l'influence des idées de Schmidt, ont considéré les leucocytes comme excessivement altérables et fragiles. C'est à leur destruction partielle que la majorité des physiologistes ont attribué les phénomènes de coagulation, et aujourd'hui on a une certaine tendance à attacher encore à cette destruction la production dans le sang ou dans les liquides de sécrétion de ces substances mystérieuses qu'on étudie sous les noms d'anticorps, alexines, sensibilisatrices, etc. Cette idée de la fragilité du leucocyte est certainement très exagérée. Assurément, les leucocytes s'altèrent très facilement dans le sang qui séjourne à l'air hors des vaisseaux, d'où la nécessité de prendre des précautions toutes spéciales pour les fixer convenablement. Mais si on prend les précautions nécessaires pour conserver la goutte de sang *in vitro* à l'abri de l'évaporation, on pourra y suivre souvent pendant des mois les mouvements des leucocytes (voir chap. II). De plus, dans les sérums artificiels et dans le liquide des exsudats les globules blancs se conservent

plus longtemps que les globules rouges; cela tient à ce que ces derniers perdent facilement l'hémoglobine, qui les laisse reconnaître à un moment où les leucocytes sont encore conservés. M. Jolly montre que, si le sang est mélangé à de l'eau salée isotonique, les mouvements amiboïdes des leucocytes peuvent être suivis pendant plusieurs heures.

M. Dastre s'est appuyé sur ces constatations en même temps que sur ses expériences personnelles et sur celles de ses élèves, Stassano, Victor Henri et Stodel, pour combattre la doctrine de la destruction des leucocytes dans l'acte de la coagulation (Société de Biologie, 14 novembre 1903).

Cependant, dans l'eau salée comme dans les exsudats, les leucocytes finissent par mourir, et ils subissent alors des altérations caractéristiques, qui portent surtout sur l'aspect de leur noyau. Le terme ultime de cette altération nucléaire a été déjà vu par Heidenhain dans le tissu conjonctif, par Arnold, Flemming, dans les organes hématopoïétiques. M. Jolly suit l'évolution de cette altération dans la lymphe péritonéale vivante de l'Axolotl. Chez cet animal, comme l'a montré depuis longtemps M. Ranvier, le noyau des leucocytes se distingue bien au microscope pendant la vie de l'élément. Il est donc facile de suivre, depuis la cellule vivante, les différentes étapes de l'altération de son noyau. Le noyau perd sa structure, le réseau chromatique disparaît, la chromatine semble se dissoudre dans le suc nucléaire (chromatolyse), le noyau se colore d'une façon homogène; en même temps, sa consistance change et semble devenir plus fluide. Puis, il peut présenter des modifications différentes: ou bien le noyau se résout en une seule masse sphérique homogène (le noyau polymorphe lui-même peut présenter cet aspect et en imposer pour un leucocyte mononucléaire); ou bien le noyau se fragmente directement en un nombre variable de grains sphériques inégaux, prenant très vivement et d'une façon homogène les matières colorantes nucléaires; ou bien encore, le noyau se vacuolise et se fragmente ensuite. Les granules chromatiques peuvent se libérer du protoplasma. Ces phénomènes sont vraisemblablement des phénomènes de simple cadavérisation, qui suivent la mort du noyau, plutôt que des phénomènes de dégénérescence proprement dite exprimant la maladie de cet organe.

Dans le sang des malades atteints de myélocytémie, ces figures existent, mais extrêmement rares. Dans le sang normal et même dans le sang de la leucocytose, ces phénomènes ne se voient pas, ou c'est alors d'une façon absolument exceptionnelle. Cette constatation négative semble montrer que les leucocytes meurent ailleurs que dans le sang de la circulation générale.

Pourtant, un grand nombre d'auteurs ont décrit des altérations des leucocytes dans le sang : coloration diffuse du noyau, émiettement des grains cytoplasmiques. M. Jolly montre que ce sont là simplement des altérations artificielles dues à une technique défectueuse. Si, en effet, on fixe le sang frais sans dessiccation par de bons fixateurs, on ne trouve pas ces altérations. L'auteur est amené à indiquer

une méthode de fixation qui est la suivante : le sang est étalé sur lames, et, avant toute dessiccation, est plongé dix minutes dans un mélange analogue au liquide de Flemming, mais contenant moins d'acide acétique. Après lavage, on peut utiliser diverses colorations. Le sang est ainsi traité comme les autres tissus. Cette méthode permet de distinguer la structure du noyau de tous les leucocytes, structure qui disparaît souvent avec d'autres méthodes, qui donnent des noyaux homogènes, qu'on a pris à tort pour des noyaux dégénérés.

Un certain nombre de faits, encore peu nombreux, permettent de penser que les leucocytes peuvent jouer un rôle dans la nutrition des tissus. Cette hypothèse a été émise pour la première fois, en 1874, par Ranvier, qui comparait les globules blancs à des glandes unicellulaires mobiles. Depuis, les granulations variées que portent beaucoup d'entre eux ont été considérées comme le support de ferments ou de proferments et de réserves nutritives. Plus tard, Ranvier observait dans le tissu conjonctif des Batraciens, des cellules à protoplasma granuleux, arborescent, dont les prolongements se fragmentaient : ce sont les clasmatocytes, dont M. Jolly a montré la parenté avec les mastzellen d'Ehrlich. Pour Ranvier, les fragments protoplasmiques détachés du clasmatocyte peuvent servir à nourrir le tissu conjonctif. Peut-être n'est-il pas absolument certain, d'une part, que ces cellules soient des leucocytes; d'autre part, qu'il s'agisse là réellement d'une fragmentation.

On observe souvent, avec les fixations usuelles, et après coloration par les bleus basiques, un halo rouge autour des cellules d'Ehrlich (mastzellen) dans le tissu conjonctif. Ce fait a déjà été considéré comme représentant l'émission, par les mastzellen, d'une substance fluide; la cellule excréterait un liquide élaboré par elle. Mais M. Jolly montre que le halo rouge est dû à une fixation insuffisante; la substance fluide qui se colore en rouge existe bien, mais elle ne diffuse pas sous l'action de l'eau lorsque la cellule a été bien fixée; lorsqu'on la décèle en dehors de la cellule, il s'agit d'une altération artificielle. Enfin, on a décrit, dans le sang, particulièrement sur les préparations de sang étalé et desséché, la dissémination des granulations éosinophiles, mais là encore tout plaide en faveur d'un artéfact. On voit donc que nous ne savons rien de certain sur la manière dont les leucocytes émettent au dehors les substances fabriquées dans leur protoplasma. Ces substances diffusent-elles simplement, ou peuvent-elles être mises hors du leucocyte par un mécanisme visible au microscope?

Déjà Schwarz (1866) dans le colostrum, Lavdowsky (1884) dans la lymphe de l'Axolotl et de la Grenouille, avaient observé des faits permettant de penser que, pendant leurs mouvements actifs, les globules blancs sont capables d'abandonner des portions mêmes de leur masse protoplasmique.

Si l'on observe les mouvements des leucocytes du sang ou de la lymphe d'un Triton, animal chez qui le noyau des leucocytes est visible pendant la vie de la cellule, on voit des globules émettre des pseudopodes dans différentes directions;

ordinairement les pseudopodes prédominent d'un côté, la masse protoplasmique s'avance de ce côté, ce qui l'oblige à rétracter les pseudopodes situés du côté opposé. Or, il arrive quelquefois que le mouvement de progression impose à ces pseudopodes opposés une traction plus ou moins grande avant qu'ils se soient rétractés. Rarement ils se brisent, mais le fait peut arriver. Dans d'autres cas, le pseudopode ou bourgeon protoplasmique qui se détache n'a subi aucune traction apparente : une sorte de contraction partie de la masse s'est transmise jusqu'à lui et l'a étranglé à son point d'implantation. Ces fragments protoplasmiques isolés et ne contenant aucun reste de noyau, sont capables encore, pendant quelque temps, de mouvements amiboïdes avec émission de petits pseudopodes, changements de forme et progression. Il s'agit donc là d'un phénomène de vie qui n'a rien de commun avec les phénomènes qui s'observent sur les leucocytes en voie de destruction (émission de boules sarcodiques, lobulation du protoplasma, etc.).

Il est naturel de penser que ces phénomènes qui peuvent être observés *in vitro* se passent également *in vivo* dans les exsudats et dans le tissu conjonctif. Les leucocytes peuvent donc, sans mourir, abandonner directement au tissu dans lequel ils cheminent, des portions de leur protoplasma. Il est difficile de dire dans quelle mesure le phénomène peut servir, soit à la nutrition du tissu ambiant, soit à l'abandon d'anticorps pouvant être formés dans le leucocyte.

Dans ses expériences concernant l'action du jeûne sur le tissu lymphoïde du thymus et de la bourse de Fabricius et analysées au chapitre des organes lympho-épithéliaux, M. Jolly a montré des faits qui sont encore à l'appui du rôle joué par les leucocytes dans la nutrition.

CHAPITRE V

RECHERCHES SUR LA MORPHOLOGIE ET L'ORIGINE DES LEUCOCYTES

Sur la numération des différentes variétés des globules blancs du sang. *Archives de Médecine expérimentale*, 1er juillet 1896, p. 510. — Sur la proportion des différentes variétés de globules blancs dans le sang normal de l'Homme. *C. R. de la Société de Biologie*, 23 octobre 1897, p. 919. — Sur la dégénérescence des cellules lymphatiques *in vitro*. *C. R. de la Société de Biologie*, 25 juin 1898, p. 702. — Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. *Archives de médecine expérimentale*, juillet et septembre 1898, p. 546 et 616, et *Thèse*, Paris, 1898. — Sur la karyokinèse des cellules granuleuses dans la moelle osseuse des Mammifères adultes. *C. R de la Société de Biologie*, 26 novembre 1898, p. 1099. — Sur les leucocytes granuleux du sang de l'Homme et sur la valeur de l'altération dite surcharge hémoglobique des globules blancs. *C. R. de la Société de Biologie*, 18 février 1899, p. 140. — Sur la karyokinèse des cellules granuleuses dans la moelle osseuse de l'Homme. *C. R. de la Société de Biologie*, 22 avril 1899, p. 290. — Sur un cas de leucémie aigue (en collaboration avec M. L. Guinon). *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, juin 1899, p. 262. — Recherches sur la division indirecte des cellules lymphatiques granuleuses de la moelle des os. *Archives d'anatomie microscopique*, t. III, mars 1900, p. 168. — Les globules blancs dans les états morbides. La leucocytose. *Rapport présenté au XIIIe Congrès international de médecine*, Paris, 1900, section d'anatomie pathologique, p. 266. — Sur quelques points de la morphologie des leucocytes. *C. R. de la Société de Biologie*, 8 juin 1901, p. 613. — Sur quelques points de l'étude des globules blancs du sang dans la leucémie, à propos de la fixation du sang. *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1902, p. 73. — Histologie pathologique du sang, in *Manuel d'histologie pathologique*, par Cornil et Ranvier, 3e édition, Paris, 1902, t. II, p. 478 à 580. — Sur les formes dites régressives des leucocytes du sang. *C. R. de la Société de Biologie*, 8 novembre 1902, p. 1192. — L'évolution des cellules sanguines comparée à l'évolution et à la différenciation des cellules épithéliales. *C. R. de la Société de Biologie*, 22 novembre 1902, p. 1295. — Les leucocytes du sang chez les embryons des mammifères (en collaboration avec M. Acuna). *Archives d'anatomie microscopique*, janvier 1905, t. VII, fasc. 2, p. 257. — Sur un cas de leucémie avec localisation cardiaque (en collaboration avec M. F. Cochinal). *Société anatomique*, 30 mars 1906, p. 270. — Sur un cas de leucémie avec localisation médiastine et cardiaque (en collaboration avec M. Geffrier). *Société anatomique*, 30 mars 1906, p. 275. — Sur l'évolution des cellules de la moelle osseuse au cours du développement. *C. R. de la Société de Biologie*, 31 mars 1906, t. LX, p. 634.

Au moment où M. Jolly a commencé ses recherches sur cette question, les travaux d'Ehrlich, venaient de montrer qu'il fallait distinguer parmi les leucocytes, différents types morphologiques. Ehrlich, se basant surtout sur les réactions histo-chimiques de ces cellules, les considérait comme des espèces cellulaires

distinctes, comme des formes irréductibles. Certains auteurs, comme Kantack et Hardy, voyaient aussi dans ces différents leucocytes « des unités morphologiques aussi distinctes que les cellules striées et les cellules lisses du tissu musculaire ». D'autres, au contraire, ne voyaient là que des formes évolutives d'un même élément capable de se transformer dans le sang même.

Ces différences représentent-elles donc simplement les stades successifs de l'évolution d'une seule et même cellule, ou bien au contraire des éléments distincts? Ces variétés de formes correspondent-elles à des différences d'origine? Sont-elles fixes ou passagères? Sont-elles déterminées par des conditions physiologiques, par la différence des milieux, par les modifications que subissent ces milieux? Enfin y a-t-il là, en somme, des éléments ayant des destinées et des fonctions distinctes? Telles sont les questions qui se posaient.

M. Jolly étudie d'abord le sang de l'homme et des mammifères. Il montre que dans le sang de la circulation générale, à l'état de santé, les différents types de leucocytes distingués par Ehrlich forment des catégories bien délimitées. Ce sont des types cellulaires, que caractérisent leur diamètre, la forme de leur noyau, les réactions histo-chimiques de leurs granulations cytoplasmiques. On ne trouve pas, dans le sang, les intermédiaires nets qui permettraient de relier facilement ces formes les unes aux autres. Les granulations ont des réactions différentes. Les cellules éosinophiles ont un noyau spécial, le plus souvent double, qui permet de distinguer ces cellules, en dehors de la présence de leurs granulations. Enfin, ces différents types cellulaires se trouvent dans des proportions assez fixes, qui varient peu chez un même individu examiné à différents intervalles, à l'état de santé. Les différences sont un peu plus fortes d'un individu à l'autre; elles dépendent aussi de l'âge, les jeunes enfants ayant moins de leucocytes à noyau polymorphe que l'adulte, et les vieillards en ayant plus que l'adulte.

La distinction faite entre ces formes cellulaires est donc légitime. Si elles représentent des stades évolutifs d'un même élément, chez l'Homme sain, ce n'est pas dans le sang que s'accomplissent ces transformations. Si ces transformations existent, c'est ailleurs qu'il faut en chercher la preuve, dans la lymphe des cavités séreuses, dans le tissu conjonctif, dans les organes hématopoïétiques ou dans le sang pathologique.

En examinant le sang pathologique, en effet, dans les cas où les globules blancs s'y trouvent en grand nombre, on aura plus de chance d'observer ces transformations.

Pendant la leucocytose, elles n'existent pas; mais dans le sang leucémique, on peut les mettre en évidence. En effet, dans cette forme de leucémie qu'Ehrlich a nommée leucémie myélogène ou myélocytémie, et dans laquelle les globules blancs arrivent en si grand nombre dans le sang, ce dernier contient des formes intermédiaires qui relient divers types cellulaires, particulièrement au point de vue des transformations nucléaires. Ehrlich a montré que les éléments sanguins

sont ici à peu près les mêmes que ceux qu'on voit dans la moelle osseuse rouge, et il admet qu'ils en viennent. Il est tout naturel d'aller justement chercher ces transformations dans la moelle osseuse. Dans la moelle rouge des Mammifères et de l'Homme, les aspects variés que présentent les globules blancs peuvent se ramener à deux types principaux : des globules blancs semblables aux leucocytes du sang, avec un noyau bourgeonnant et un protoplasma granuleux; des cellules plus volumineuses, à gros noyau arrondi, à protoplasma homogène ou granuleux : les myélocytes. Ehrlich a déjà montré la ressemblance des réactions histo-chimiques entre les granulations des myélocytes et les granulations des leucocytes. M. Jolly montre de plus les faits suivants : 1° les granulations naissent progressivement dans un protoplasma homogène et des myélocytes à protoplasma homogène peuvent ainsi se transformer en myélocytes granuleux; 2° c'est dans les myélocytes, homogènes ou granuleux, qu'on trouve des signes de multiplication cellulaire, sous forme de nombreuses divisions indirectes; 3° on peut observer des intermédiaires parfaitement nets entre le noyau arrondi des plus petits myélocytes et le noyau contourné ou bourgeonnant des leucocytes.

Il existe donc, dans la moelle rouge, une grosse cellule, dont la multiplication par mitose produit des cellules-filles plus petites, à noyau arrondi également, qui se transforment en un élément définitif, ne semblant plus doué de la capacité de se multiplier par mitose, et qu'on peut considérer comme le terme ultime de l'évolution du leucocyte.

Les myélocytes granuleux subissent la division indirecte, comme les myélocytes non granuleux. Il y a donc plusieurs espèces de cellules-mères, donnant chacune un leucocyte différent. Ces faits ne tranchent pas toutefois la question de la spécificité des granulations. Différentes sortes de granulations semblent pouvoir prendre naissance dans les myélocytes à protoplasma homogène, et il est très possible que les granulations une fois formées ne se transforment plus les unes dans les autres. Cependant, certains faits laissent penser qu'il n'y a peut-être, entre ces granulations, que de faibles différences de composition chimique : lorsque après une fixation incomplète on traite les préparations de sang par l'eau, les granulations neutrophiles (acidophiles faibles de l'Homme) se gonflent et prennent plus énergiquement les couleurs acides; par cette hydratation, elles ressemblent alors aux granulations éosinophiles.

Les granulations dites neutrophiles sont simplement des granulations ayant une affinité faible pour les couleurs acides. La surcharge hémoglobique des globules blancs décrite par Hayem dans certaines anémies n'existe pas.

Si on s'adresse à des Vertébrés inférieurs, comme les Batraciens urodèles, on peut constater que l'évolution des différentes variétés de leucocytes est possible dans le sang; on observe en effet dans ce liquide toutes les formes intermédiaires reliant les lymphocytes aux leucocytes à noyau polymorphe. Chez l'Homme

et les Mammifères, au contraire, cette évolution ne semble possible que dans les tissus hématopoïétiques.

M. Jolly a cherché à comparer cette évolution et cette différenciation cellulaires à celles qu'on voit dans les épithéliums de revêtement, en particulier dans l'épithélium cylindrique de certaines muqueuses, dans l'épiderme des Vertébrés inférieurs, des Cyclostomes, de certains Poissons osseux comme l'Anguille, où des cellules basales identiques se différencient en cellules de fonction et d'aspect différents et qui pourtant ont le même âge. On peut donner encore un autre exemple : c'est l'évolution de l'épithélium spermatique. M. Jolly a fait remarquer les analogies qui existent entre l'hématopoïèse et la formation des produits sexuels. Comme les glandes génitales mâles, les organes hématopoïétiques, par des multiplications cellulaires nombreuses et des transformations, travaillent à former des éléments qui doivent aller jouer leur rôle loin de leur lieu de formation. Dans le testicule des Mammifères, des cellules basales petites, les spermatogonies, se chargent de substances nutritives, augmentent de volume et deviennent aptes à une multiplication rapide ; ce sont les spermatocytes. Après des divisions successives et rapprochées, les cellules-filles, nées de ces éléments, subissent de profondes modifications qui les transforment en spermatozoïdes. Dans la moelle osseuse, une grosse cellule se multiplie par mitose et produit des cellules-filles semblables à elle (une partie des petits myélocytes) qui se transforment ensuite en leucocytes à noyau polymorphe, terme ultime de cette évolution.

Chez les enfants, la proportion des leucocytes à noyau polymorphe est plus faible que chez l'adulte. Chez les individus âgés, c'est le contraire : on observe une proportion plus grande de leucocytes à noyau polymorphe que chez l'adulte. Ce dernier fait a été confirmé par M. Dobrovici dans un travail fait sur les conseils de M. Jolly. La constitution morphologique du sang subit donc une évolution d'un bout à l'autre de la vie. Le leucocyte à noyau polymorphe pouvant être considéré comme le terme ultime de l'évolution de la cellule lymphoïde dans la moelle osseuse, on voit que chez l'individu âgé, il y a excès des formes cellulaires qui ont atteint leur maturité, tandis que chez l'enfant il y a, au contraire, excès des formes jeunes.

Les travaux de M. Jolly sur la morphologie des leucocytes ont été confirmés par Weidenreich dans son récent ouvrage sur les leucocytes.

Division indirecte des leucocytes dans la moelle osseuse.

Au moment où M. Jolly a commencé ses recherches, on discutait encore la question du mode de division des globules blancs. M. Ranvier avait démontré leur division directe dans le sang de l'Axolotl, et ce fait avait été confirmé par Flemming et Arnold. De plus, Flemming avait trouvé des figures de mitose dans les globules blancs du sang leucémique; il avait fait des constatations analogues dans

les follicules des ganglions lymphatiques. Arnold, de même, avait trouvé des divisions indirectes dans la moelle osseuse. Ces différents faits avaient été confirmés, mais certains auteurs comme Löwit prétendaient que ces divisions indirectes n'appartenaient pas à des leucocytes, mais à d'autres cellules, en particulier à des érythroblastes, c'est-à-dire à des cellules-mères de globules rouges. M. Jolly, en étudiant la moelle osseuse de l'Homme et des Mammifères, a montré qu'on y trouvait des cellules lymphatiques en mitose, dont le cytoplasme porte des granulations qui ont les mêmes réactions histo-chimiques et le même aspect que celles des leucocytes du sang. Les divisions indirectes appartiennent aux différentes sortes de cellules granuleuses qu'on rencontre dans le sang normal et pathologique. Il s'agit donc bien là de leucocytes ou de cellules-mères de leucocytes. Cette conclusion est appuyée encore par le fait suivant, c'est que ces cellules ont des mouvements.

De plus, les mitoses appartiennent aux grosses cellules médullaires, dont le noyau, au repos, est rond ou ovalaire, plus rarement polymorphe; mais les globules blancs plus petits, semblables aux « polynucléaires » du sang, ne présentent pas de mitoses. Dans la moelle osseuse, la multiplication des leucocytes se fait donc par la mitose d'une cellule-mère dont les produits, les leucocytes proprement dits, ne se multiplient plus et passent dans le sang. Ces leucocytes, arrivés dans le sang, sont-ils encore capables de s'y multiplier? Dans le sang normal, on ne trouve jamais de mitose des leucocytes. Dans le sang pathologique, au cours des leucocytoses, on n'en trouve pas non plus. Il n'y a qu'une seule circonstance où la mitose des leucocytes se voit dans le sang, c'est dans la leucémie, en particulier dans la leucémie myélogène, comme l'ont déjà signalé Flemming et H.-F. Müller. Mais ici, les mitoses appartiennent non plus aux leucocytes habituels, mais à des myélocytes, c'est-à-dire à des formes immatures, arrivées prématurément dans le sang.

M. Jolly montre que les figures de mitose se rencontrent, non seulement dans des myélocytes à protoplasma homogène, mais encore dans des myélocytes à granulations acidophiles, comme dans la moelle osseuse.

La présence des leucocytes granuleux en mitose dans le sang leucémique, démontrée pour la première fois par M. Jolly, fait tomber les dernières objections soulevées par Löwit en particulier, contre la division indirecte des globules blancs.

Histogénèse de la moelle osseuse.

Chez les Mammifères dont les diaphyses contiennent de la moelle rouge pendant toute la vie, la moelle de l'embryon subit une évolution au cours du développement. Si, en effet, on examine la moelle rouge des os longs de l'embryon du Cobaye, depuis le stade de 52 millimètres jusqu'au stade de 102 millimètres, qui correspond aux dimensions d'un fœtus proche du terme de la parturition,

on ne trouve guère, d'abord, que des cellules médullaires à protoplasma homogène. Les myélocytes éosinophiles apparaissent ensuite. Les leucocytes à noyau polymorphe ne sont visibles qu'un peu plus tard, au stade de 68 millimètres; ils augmentent de nombre dans les stades suivants. Encore rares au stade de 72 millimètres, ils deviennent nombreux chez l'embryon de 102 millimètres, dont la moelle rouge ressemble à celle de l'adulte par sa composition cellulaire. M. Jolly montre, de plus, que chez les animaux dont le développement est peu avancé à la naissance, comme le Rat blanc, cette évolution de la moelle se poursuit au delà de la naissance. A côté de la différenciation cellulaire qui donne lieu aux différentes variétés de leucocytes, on peut observer, dans cet objet, l'évolution des cellules hémoglobiques. La moelle rouge subit ainsi, chez le Rat blanc, depuis la naissance, jusqu'à l'âge de deux mois environ, une évolution qui est en rapport avec celle qu'on constate dans le sang. C'est du huitième au vingtième jour environ que se fait l'accroissement le plus actif du nombre des hématies dans le sang, et c'est justement à cette période de la vie que correspond, dans la moelle, l'apparition d'un nombre considérable d'hématies nucléées avec leurs formes d'évolution et leurs stades de multiplication. Le fait que les leucocytes granuleux sont les derniers apparus pendant l'évolution de la moelle osseuse tend à prouver que ces cellules différenciées se forment aux dépens de leucocytes à protoplasma homogène.

Leucocytes dans le sang des embryons.

L'évolution qu'on constate dans la moelle rouge au point de vue de la différenciation progressive des variétés de leucocytes, se retrouve aussi dans le sang des embryons. Avant les recherches de M. Jolly, il n'existait aucun document précis sur cette question. M. Jolly montre avee M. Acuna que chez les embryons de Mammifères, le sang de la circulation générale ne contient, pendant les premières phases du développement, à peu près que des hématies; l'apparition des leucocytes est tardive. De plus, les différentes formes de leucocytes apparaissent successivement à des périodes qu'on peut assez bien déterminer. Les premiers leucocytes sont des cellules analogues aux lymphocytes; les leucocytes à noyau polymorphe et les cellules éosinophiles ne s'observent que beaucoup plus tard, et chez le Cobaye et chez le Rat, seulement chez des fœtus proches du terme de la parturition. Il existe donc une relation fort nette entre l'évolution du sang et celle de la moelle. De plus, cette évolution particulière des leucocytes dans le sang des embryons nous montre que les leucocytes à granulations et à noyau polymorphe sont les formes les plus différenciées, les plus tardivement apparues. Ces faits sont donc en faveur de la théorie qui voit dans une cellule lymphoïde sans granulation la forme originelle dont dérivent, par différenciation progressive, dans des directions différentes, les différentes variétés de leucocytes.

Les leucocytes sont très rares chez les embryons. Cette rareté est très frap-

pante, surtout chez le Cobaye, parce qu'elle persiste pendant toute la vie embryonnaire et jusqu'à un stade où le jeune animal est déjà absolument formé et revêtu de ses poils. Si on songe aux idées qui règnent aujourd'hui sur les leucocytes, auxquels on tend à attribuer un rôle important, direct ou indirect dans l'immunité, dans la nutrition générale, dans la sécrétion de certaines diastases, substances favorisantes ou empêchantes, etc., on pourrait supposer que le fœtus, recevant de sa mère un sang oxygéné et ainsi tout préparé, reçoit aussi d'elle ces mêmes substances, qui passeraient à travers le placenta et suppléeraient au petit nombre des leucocytes. Chez le Cobaye et chez le Rat, il existe enfin une différence considérable entre le fœtus à terme et l'animal nouveau-né, au point de vue du nombre des leucocytes du sang. Quelques faits permettent de penser que cette augmentation du nombre des leucocytes dans le sang commence aussitôt la naissance, et qu'elle est liée à l'établissement d'une circulation nouvelle.

En étudiant la bourse de Fabricius des Oiseaux, M. Jolly a trouvé dans le tissu conjonctif de cet organe une formation de leucocytes granuleux absolument semblable à celle qui existe dans la moelle osseuse. De gros leucocytes à protoplasma basophile se chargent de granulations acidophiles, progressivement. Ces gros leucocytes granuleux ne se distinguent pas des myélocytes granuleux. Mais, de plus, les granulations acidophiles peuvent apparaître dans le protoplasma de cellules qui ne se distinguent pas des lymphocytes véritables ; une constatation semblable a déjà été faite dans d'autres objets par Weidenreich et Dominici. Dans des circonstances physiologiques spéciales, l'évolution cellulaire qui aboutit à la formation du leucocyte définitif peut donc sauter les étapes. Enfin, bien que la moelle osseuse reste le lieu principal de formation des leucocytes granuleux (Vertébrés et surtout Mammifères et Oiseaux), ce n'est pas le lieu exclusif de cette formation. Si la distinction entre tissu lymphoïde et tissu myéloïde, entre lymphocytes et granulocytes, est justifiée, il n'y a pas de barrière entre les deux catégories de tissus et de cellules. Suivant les circonstances, seulement, l'évolution et la différenciation fonctionnelle de la jeune cellule lymphoïde sera plus ou moins complète.

Leucocytose et Leucémie.

La leucocytose, c'est-à-dire l'augmentation du nombre des leucocytes dans le sang, vue pour la première fois par Donné, avait été très bien étudiée, surtout depuis que Malassez avait réalisé la technique de la numération des globules sanguins. Mais les travaux d'Ehrlich venaient de faire entrer la question dans une phase toute nouvelle, en montrant que l'augmentation du nombre des globules blancs dans la leucocytose se faisait aux dépens de types cellulaires spéciaux, et que, dans la leucocytose de la plupart des maladies infectieuses, celle qui avait été surtout étudiée, ce sont des leucocytes à noyau polymorphe qui dominent.

Le mécanisme de la leucocytose n'est pas encore exactement connu. On s'est demandé si ce phénomène ne résulterait pas tout simplement d'une inégale répartition des globules blancs dans le torrent circulatoire; ils seraient, pendant la leucocytose, accumulés dans les vaisseaux périphériques. Cette hypothèse doit être abandonnée, car l'augmentation a été retrouvée dans les vaisseaux profonds. Mais le fait sur lequel cette théorie s'était appuyée persiste : c'est l'inégale répartition des leucocytes dans l'arbre vasculaire. Ce fait peut servir à expliquer l'abaissement brusque des leucocytes qui succède le plus souvent à l'injection, surtout intra-veineuse, de substances capables de provoquer la leucocytose. Cette hypoleucocytose a été attribuée à une destruction des leucocytes. Cette destruction partielle a été montrée pour un certain nombre de substances (Delezenne) ; mais elle ne se produit que dans des conditions toutes particulières, elle ne saurait ici, en tous cas, constituer une explication générale. Divers auteurs ont en effet signalé, à la phase d'hypoleucocytose, l'accumulation des leucocytes dans les capillaires viscéraux, dans le foie, dans le poumon. Cette accumulation a été généralement considérée comme un effet de répulsion, de chimiotaxie négative ; mais on peut en donner une explication plus simple. On connaît depuis longtemps l'accumulation des leucocytes qui se produit dans les capillaires et les veines où la circulation est ralentie. On peut assister à ce phénomène en observant la circulation dans le mésentère de la Grenouille ; on peut même voir, dans ces cas, les globules blancs véritablement agglutinés en amas considérables. Ces phénomènes se passent vraisemblablement pendant l'hypoleucocytose, dans le sang, où ils sont facilités par le ralentissement du courant sanguin, à la suite d'actions vaso-motrices, actions qui ont été parfaitement démontrées pour la peptone en particulier.

A quoi est donc due l'augmentation réelle des globules blancs dans le sang ? Se fait-il une multiplication des leucocytes dans le sang même? M. Ranvier a montré dans le sang de l'Axolotl la division directe des leucocytes, mais la preuve que ce mode de multiplication se produit effectivement pendant la leucocytose n'a pas été encore donnée. Quant à la division indirecte, facile à constater par les figures spéciales auxquelles elle donne lieu, elle n'existe ni dans le sang normal, ni dans le sang de la leucocytose; les observations publiées sont sujettes à la critique. La division indirecte n'existe que dans la leucémie. Au contraire, les divisions indirectes des globules blancs, ou tout au moins de leurs formes mères, sont très nombreuses dans les organes hématopoïétiques ; c'est donc bien vraisemblablement de ces foyers de formation et de ces réserves qu'arrivent les leucocytes pendant la leucocytose.

La raison de l'afflux de ces leucocytes au sang a été placée dans l'attraction chimio-tactique. On peut supposer, à la suite des observations de Ranvier, qu'à l'état physiologique, c'est l'oxygène du sang qui attire les leucocytes dans les vaisseaux. A l'état pathologique, ce seraient les produits toxiques. C'est évidem-

ment l'hypothèse qui, à l'heure actuelle, rend le mieux compte des faits, mais elle n'est pas encore prouvée. Pour expliquer que, suivant les cas, c'est telle ou telle espèce cellulaire qui afflue au sang, Ehrlich admet une attraction spéciale, une chimiotaxie et une diapédèse électives. M. Jolly montre qu'il faut tenir compte aussi de la différence d'activité qui existe entre les leucocytes. Si les leucocytes polynucléaires sont ceux qui affluent le plus souvent, c'est qu'ils représentent la forme mûre du tissu médullaire, la plus nombreuse et aussi la plus mobile.

On a attribué un rôle, une fonction à la leucocytose. On a dit que les leucocytes venaient dans le sang détruire les microbes. Plus tard, la théorie de la phagocytose a évolué, et on a dit : les leucocytes viennent absorber la toxine, détruire la toxine et enfin fabriquer l'antitoxine. Il n'est pas sûr cependant que la leucocytose serve à une fin déterminée. Certains faits tendent à montrer que, quelquefois, c'est un épiphénomène, le résultat d'actions irritantes exercées sur les organes hématopoïétiques. De plus, il faut tenir compte aussi, dans les interprétations qu'on donne de la leucocytose, du rôle que les leucocytes peuvent jouer dans la nutrition intime des tissus, en faveur duquel existent déjà un assez grand nombre de faits. La diapédèse nous apparaît alors, suivant une expression de Ranvier, comme le complément de la circulation sanguine, les leucocytes pouvant aller dans le tissu conjonctif en des points où le sang ne peut aller.

Jusqu'ici, on a discuté pour savoir quelle était la limite entre la leucocytose et la leucémie. Les travaux d'Ehrlich permettent aujourd'hui de mieux voir les différences qui distinguent ces deux états pathologiques.

La leucémie a d'abord été distinguée de la leucocytose par sa durée, mais nous connaissons des leucocytoses chroniques persistant même jusqu'à la mort. On s'est attaché ensuite au nombre absolu des leucocytes ; mais on a observé quelquefois des leucocytoses où le chiffre des leucocytes était énorme. M. Jolly montre qu'inversement, il est des cas de leucémie où le nombre des leucocytes est très voisin de la moyenne normale et il publie les premières observations de lymphocytémie vraie, à chiffre absolu des leucocytes peu élevé ou presque normal. On a pris pour base alors la formation anormale du tissu lymphoïde. Mais cette manière d'envisager la question enlevait aux altérations du sang beaucoup de leur importance et réunissait, sous l'appellation de lymphadénie, des faits dissemblables. Cependant, Virchow avait déjà entrevu les modifications morphologiques des leucocytes dans la leucémie, et il avait distingué avec raison deux types de leucémie. Si la distinction qu'il avait faite a été longtemps délaissée, c'est qu'il avait voulu superposer des types cliniques à ces deux sortes d'altérations sanguines, ce qui n'est pas toujours possible. Les deux formes de Virchow, distinguées par Ehrlich sous les noms de lymphocytémie et de myélocytémie, répondent à la réalité des faits. M. Jolly, appliquant à l'étude du sang leucémique de meilleures méthodes de fixation que ses devanciers, montre que les

myélocytes sont des cellules parfaitement vivantes. Si leur noyau a été souvent décrit comme dégénéré, c'est qu'il est peu riche en chromatine et très altérable, mais les différents détails de sa structure se voient sur les préparations bien fixées sans dessiccation. Les myélocytes présentent le plus souvent un ou plusieurs nucléoles, à réactions acidophiles, fait qui ne se voit jamais dans les leucocytes du sang normal ou de la leucocytose. De plus, ces myélocytes sont mobiles. M. Ehrlich a basé sur ces résultats de M. Jolly une théorie chimio-tactique de la myélocytémie. Il admet qu'il s'agit encore d'une diapédèse élective. Mais M. Jolly montre que ces mouvements sont plus lents que ceux des leucocytes habituels. Ici encore, comme dans la leucocytose, l'afflux exceptionnel des myélocytes tient à ce que ce sont des cellules-mères, peu mobiles, non mûres. Si elles apparaissent dans la leucémie en si grand nombre, c'est surtout qu'elles sont produites en trop grand nombre; il faut placer dans les organes et les tissus hématopoïétiques la cause immédiate de la leucémie. Ce qu'il y a de particulier dans cet état pathologique, c'est l'afflux au sang de formes immatures. Ce fait tend à rapprocher la leucémie des tumeurs malignes; la leucémie a beaucoup de rapports avec les sarcomes. Il est donc difficile de voir, avec Ehrlich, dans la leucémie, simplement une forme particulière de leucocytose; il y a ici quelquo chose de plus : une fonction viciée, mais non plus seulement exagérée. Il y a entre la leucémie et la leucocytose la même différence qu'entre un sarcome et une inflammation banale du tissu conjonctif, et la différence est considérable.

M. Jolly montre qu'on a confondu jusqu'ici, sous les noms divers d'adénie, d'adénie sans leucémie, de pseudo-leucémie, lymphadénome multiple, lymphome malin, lymphadénie, lymphadénie sans leucémie, maladie de Hodgkin, etc., des affections disparates, parmi lesquelles on peut déjà distinguer : des adénites chroniques avec ou sans leucocytose polynucléaire, adénopathies dont beaucoup sont de nature indéterminée, mais dont la nature infectieuse a été quelquefois mise en évidence, en particulier pour certaines adénites tuberculeuses; des tumeurs primitives ou secondaires des ganglions et de la rate, évoluant avec ou sans leucocytose polynucléaire; des cas véritables de lymphocytémie où le nombre absolu des globules blancs n'est que peu ou pas augmenté; des cas de lymphadénie cutanée, de mycosis fongoïde avec lymphocytémie, et qui rentrent dans le cadre de la lymphocytémie; enfin, de véritables lésions lymphadéniques, semblables à celles qui existent dans la lymphocytémie, sans altérations du sang, accompagnées seulement de leucocytose polynucléaire.

Avec MM. Cochinal et Geffrier, M. Jolly a eu l'occasion d'étudier plusieurs cas de leucémie dans lesquels il existait des localisations cardiaques sous forme de lymphomes du myocarde. Ces lymphomes peuvent exister aussi bien dans la myélocytémie que dans la lymphocytémie. Bien que rare, cette localisation se trouve aussi signalée dans des observations anciennes de Leudet et de Virchow

et dans une observation plus récente de Seelig. Les néoformations lymphoïdes peuvent donc, au cours de la leucémie, se produire en n'importe quel point du tissu conjonctif des viscères; c'est une maladie du tissu mésenchymateux, c'est une aberration tissulaire intéressant tout le tissu conjonctif et non pas seulement les organes hématopoïétiques.

CHAPITRE VI

RECHERCHES SUR LA FORMATION DES GLOBULES ROUGES DES MAMMIFÈRES

Sur la formation des globules rouges des Mammifères. *C. R. de la Société de Biologie*, 25 mars 1905, t. LVIII, p. 528. — Sur l'évolution des globules rouges dans le sang des embryons de Mammifères. *C. R. de la Société de Biologie*, 1er avril 1905, t. LVIII, p. 593. — Sur les modifications histologiques du sang après les hémorragies (en collaboration avec M. J. Stini). *C. R. de la Société de Biologie*, 22 juillet 1905, t. LIX, p. 207. — Sur la formation des globules rouges des Mammifères. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, 7e réunion et 1er Congrès intern. d'Anatomie, Genève, août 1905, p. 108. — Variations du nombre des globules rouges au cours du développement. *C. R. de la Société de Biologie*, 24 mars 1906, t. LX, p. 564. — Sur l'évolution des cellules de la moelle osseuse au cours du développement. *C. R. de la Société de Biologie*, 31 mars 1906, t. LX, p. 634. — Sur la phagocytose des noyaux expulsés des hématies des Mammifères. *C. R. de la Société de Biologie*, 21 juillet 1906, t. LXI, p. 79. — Sur les cellules vaso-formatives et sur la prétendue formation intra-cellulaire des globules rouges des Mammifères. *C. R. de la Société de Biologie*, 28 juillet 1906, t. LXI, p. 146. — Sur les corpuscules de Schmauch et sur la composition histologique du sang du Chat (en collaboration avec M. Vallée). *C. R. de la Société de Biologie*, 3 novembre 1906, t. LXI, p. 350. — Sur l'existence de globules rouges nucléés dans le sang de quelques espèces de Mammifères. *C. R. de la Société de Biologie*, 10 novembre 1906, t. LXI, p. 393. — Recherche sur la formation des globules rouges des Mammifères. *Archives d'Anatomie microscopique*, juin 1907, t. XI, fasc. 2, p. 133-314, pl. v-ix et 22 fig. dans le texte.

Au moment où M. Jolly a commencé ses recherches, le problème de la formation des globules rouges des Mammifères n'était pas résolu. A la différence de tous les autres Vertébrés, les Mammifères possèdent des hématies sans noyau. N'y retrouvant pas les caractères d'une véritable cellule, avec son cytoplasme et son noyau, certains histologistes ont voulu voir là des éléments d'origine cellulaire, mais devenus indépendants de la cellule ; d'autres ont considéré ces corpuscules comme de vieilles cellules ayant perdu leur noyau par un mécanisme discuté. Parmi les problèmes qui, dans l'étude de l'hématopoïèse, attendaient encore leur solution, c'était un des plus importants. Mais l'intérêt de cette question est d'ordre plus général. L'œuvre des histologistes a été surtout de montrer que des éléments anatomiques, en apparence fort dissemblables, qui composent les tissus de l'organisme peuvent être ramenés à la cellule et sont des cellules, des agrégats de cellules, ou même des prolongements cellulaires, comme les fibres nerveuses. La théorie cellulaire a victorieusement résisté jusqu'ici aux assauts qu'elle a subis.

Les globules rouges des Mammifères ne constituent-ils qu'une exception apparente et peut-on les ramener à la conception générale de la cellule?

Les théories qui expliquent la formation des globules rouges des Mammifères par l'évolution progressive des plaquettes (globulins de Donné, hématoblastes de Hayem), ou qui font naître l'hématie dans le cytoplasme des différentes cellules, ne peuvent être conservées. La théorie des hématoblastes ne s'appuie sur aucun argument valable. Quant à la théorie de la formation intra-cellulaire, elle repose sur des observations qui peuvent aujourd'hui, à la lumière de nouveaux faits, recevoir une autre interprétation : phagocytose, séparation par régression de segments vasculaires contenant des globules rouges.

La théorie de la formation intra-cellulaire de l'hématie s'est surtout appuyée sur la présence de globules rouges dans les cellules vaso-formatrices (Schäfer, Ranvier). Mais déjà, la signification des réseaux vasculaires indépendants de l'épiploon a été l'objet de discussions. Certains auteurs les ont considérés comme des portions du réseau vasculaire général détachés secondairement, soit par artéfact (Spuler), soit à la suite de phénomènes régressifs (Renaut).

En étudiant l'épiploon de jeunes Mammifères, M. Jolly a pu constater les faits suivants : Les réseaux vasculaires indépendants contenant des globules rouges sont assez rares. L'indépendance de certains de ces réseaux peut être expliquée par des ruptures artificielles. Mais l'artéfact ne peut rendre compte de tous les cas. D'une part, on peut se mettre à l'abri de cette cause d'erreur en fixant la membrane en place; d'autre part, les cellules et segments indépendants ne sont pas toujours dans le prolongement de l'axe d'une pointe d'accroissement, et on peut trouver de pareils réseaux et segments indépendants à une très grande distance d'un vaisseau voisin, très éloignés de toute pointe d'accroissement.

On peut admettre, pour un certain nombre de cas, une rupture accidentelle *in vivo*. Mais les réseaux vasculaires indépendants peuvent surtout être expliqués par des phénomènes régressifs, comme l'a déjà montré Renaut. Il se produit des phénomènes atrophiques aboutissant à l'isolement des segments vasculaires.

Enfin, il est un fait très important, absolument contraire à l'idée de la naissance intra-cellulaire : c'est l'existence de globules rouges nucléés dans des réseaux vaso-formatifs indépendants, signalée déjà par Saxer, Fuchs et Pardi et que M. Jolly a pu vérifier. Ce fait ne peut guère supporter qu'une seule interprétation, c'est que le réseau indépendant qui contient les globules rouges a fait partie antérieurement du réseau de la circulation générale. Car il n'est guère possible de soutenir aujourd'hui la naissance intra-cytoplasmique d'une cellule complète. Enfin, on peut trouver quelquefois des leucocytes dans des segments vasculaires indépendants.

M. Jolly montre qu'on peut observer, dans les réseaux vasculaires indépendants contenant des globules rouges, des granulations hémoglobiques côte à côte avec des hématies. Ces granulations sont des produits de destruction de globules

rouges. Ces grains, de même que les hématies altérées ou intactes, peuvent être libres dans la cavité du segment vasculaire; dans d'autres cas, on les trouve incorporés par le protoplasme de la cellule endothéliale. Lorsque la séparation du segment vasculaire s'est effectuée, la cellule endothéliale, isolée des centres vasculaires, ne concourt plus au maintien d'une cavité; son protoplasme se gonfle, envahit la lumière qu'il cloisonne et qu'il arrive à faire disparaître en incorporant en même temps les globules rouges et leurs fragments.

Enfin, nous connaissons parfaitement des phénomènes de régression dans d'autres systèmes vasculaires, tels que ceux qui ont été décrits par Ranvier dans ses belles recherches sur le développement des vaisseaux lymphatiques.

Il faut donc abandonner la théorie de la naissance intra-cellulaire des glo-

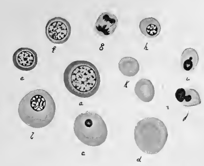


Fig. 30. — Embryon de Lapin de 17 millimètres. On a groupé les différents types de cellules sanguines embryonnaires qui représentent les phases de l'évolution de l'hématie dans les deux générations ; *a*, Hématie primordiale sans hémoglobine; *b*, hématie primordiale riche en hémoglobine; *c*, hématie primordiale à noyau atrophié; *d*, hématie primordiale sans noyau; *e*, hématie secondaire sans hémoglobine; *f*, hématie secondaire avec peu d hémoglobine (mégaloblaste); *g*, même type cellulaire en mitose; *h*, hématie secondaire riche en hémoglobine (normoblaste à noyau non atrophique; *i*, hématie secondaire à noyau atrophié (normoblaste pycnotique); *j*, hématie secondaire expulsant son noyau atrophié; *k*, hématies secondaires sans noyau (hématies définitives).

bules rouges, les faits sur lesquels elle s'était établie devant recevoir une interprétation toute différente.

Le globule rouge des Mammifères ne représente pas non plus le noyau transformé d'une cellule conjonctive ou d'un globule blanc.

Le globule rouge des Mammifères se forme aux dépens d'une cellule hémoglobique. C'est un globule rouge nucléé dont le noyau a disparu.

La disparition du noyau dans le globule rouge nucléé a été interprétée par les auteurs de différentes manières : pour les uns, le noyau persiste, mais il est devenu invisible et les réactifs seuls peuvent déceler sa présence. En réalité, ces

noyaux cachés ou nucléoïdes ne sont que des artifices de préparation et correspondent : *a*) au centre du globule gonflé et détaché des parties périphériques par une dessiccation brutale par la chaleur (*nucléoïdes de dessiccation*) ; *b*) à des portions de stroma encore pourvues d'hémoglobine au milieu de l'hématie décolorée (*nucléoïdes hémoglobiques*) ; *c*) à des gonflements artificiels du stroma ou de la membrane provenant du contact des hématies avec les liquides hypotoniques, ou mauvais fixateurs, ou dus simplement au séjour prolongé des globules *in vitro*

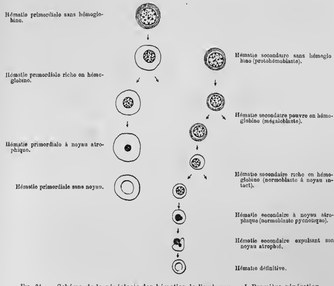


Fig. 31. — Schéma de la généalogie des hématies de l'embryon. — I. Première génération (hématies primordiales ou primaires). — II. Deuxième génération (hématies secondaires).

dans le plasma (*nucléoïdes d'hydratation*) ; *d*) à des précipités ou coagulations (*nucléoïdes de précipitation*) ; *e*) à des apparences de noyaux dus à des colorations énergiques et à une adhérence artificielle de la couleur nucléaire au centre déprimé de l'hématie (*nucléoïdes de coloration*).

D'autres auteurs ont considéré l'hématie comme un bourgeon détaché d'une cellule hémoglobique. Les phénomènes de bourgeonnement des cellules hémoglobiques sont bien réels, mais ils ne peuvent servir à expliquer la formation des

hématies. L'hématie n'est pas formée non plus par le noyau du globule rouge nucléé. L'hématie est une vraie cellule dont le noyau a disparu. Les théories de la dégénérescence nucléaire intracytoplasmique et de l'expulsion sont les seules qui s'appuient sur des faits dignes de retenir l'attention.

On savait depuis très longtemps que le sang des jeunes embryons de Mammifères ne contient d'abord que des globules rouges nucléés. Ce sont des cellules volumineuses, beaucoup plus volumineuses que les hématies sans noyau de l'adulte, et certains auteurs ont fait valoir cette différence contre la théorie de la formation des hématies aux dépens des globules rouges nucléés. M. Jolly montre que les hématies définitives ne dérivent pas de ces premières cellules.

Il existe, en effet, dans le sang des embryons de Mammifères, au cours du développement, deux générations distinctes de cellules hémoglobiques : les premières sont des cellules volumineuses, représentant les premières cellules sanguines de l'embryon, nées du feuillet vasculaire et qui se multiplient avec activité par mitose dans le sang de la circulation générale. Elles subissent, à une certaine période de leur évolution, une brusque atrophie du noyau, et ne se multiplient plus.

Les *hématies primordiales*, bien que donnant naissance à un certain nombre de volumineux globules rouges sans noyau, ne représentent pas les cellules-mères des hématies définitives. Elles ne sont destinées qu'à l'embryon et sont jusqu'à un certain point comparables aux organes transitoires, embryonnaires, qui précèdent les organes définitifs.

A cette première génération en succède une autre, formée par des globules rouges nucléés plus petits : ce sont les *hématies secondaires*, dont l'apparition est en rapport avec le rôle actif des tissus hématopoïétiques : foie, rate, moelle osseuse, etc., successivement.

La distinction des deux générations d'hématies de l'embryon, due à M. Jolly, a été confirmée par Maximoff et par ceux qui se sont depuis occupés de cette question.

Les hématies secondaires de l'embryon ont comme cellule d'origine un élément assez volumineux, à gros noyau, pauvre en chromatine, à cytoplasme peu ou pas pourvu d'hémoglobine. Par sa division et sa transformation, cette cellule donne naissance à des éléments plus petits qui se chargent progressivement d'hémoglobine. La mitose peut se faire à tous les stades de cette évolution et même sur des cellules ayant atteint la taille des hématies définitives et complètement pourvues d'hémoglobine.

A un certain stade d'évolution, la mitose s'arrête, le noyau subit une atrophie progressive caractérisée par une diminution de volume, une disparition du réseau chromatique avec dissolution de la chromatine dans le suc nucléaire (homogénisation, chromatolyse et pycnose). Le noyau se transforme en un petit globule chromatique fortement coloré par les couleurs basiques. Ce corps chro-

matique représente un noyau qui a subi non seulement des transformations structurales, morphologiques, mais aussi des transformations chimiques. En effet, la chromatine, colorée par les substances basiques, ne constitue qu'une croûtelle périphérique, tandis que le centre est occupé par une substance colorable seulement par les couleurs acides et représentant, soit les corps oxyphiles du noyau normal (suc nucléaire, linine, lanthanine, etc.), soit des corps auxquels s'ajouterait une partie de la basichromatine transformée. On peut, dans certains objets, mettre en évidence la transformation de la basichromatine en oxychromatine. Pendant cette transformation graduelle, la chromatine passe par une phase intermédiaire où elle se colore par certaines couleurs nucléaires seulement et prend, par exemple, de préférence la safranine dans les colorations combinées hématéine-safranine. La transformation complète de la basichromatine en dedans de l'hématie est assez rare. Dans la majorité des cas, il existe une croûtelle périphérique de chromatine colorable par les colorants basiques. Ce stade apparaît comme le dernier terme de l'atrophie du noyau des globules rouges nucléés. A ce moment, le noyau atrophié est expulsé de la cellule. Ce phénomène semble s'effectuer en plusieurs temps, l'hématie expulsant successivement plusieurs grains chromatiques. Dans certains cas, le fragment expulsé est plus gros que celui qui reste.

Le phénomène de l'expulsion est facile à voir sur des préparations bien fixées des organes hématopoïétiques. Il semble pouvoir s'effectuer aussi dans le sang. On peut l'observer dans des préparations de moelle fraîche, sur des cellules intactes, situées dans leur milieu physiologique, sans addition d'aucun réactif. La facilité avec laquelle se produit le phénomène, facilité qui a conduit certains auteurs à le considérer comme un artéfact ou un accident, permet au contraire de dire qu'il est presque inévitable et qu'il se produit surtout lorsque les globules rouges, au sein des organes hématopoïétiques, arrivent au contact du plasma sanguin des veines. Il est dû vraisemblablement à l'augmentation de la pression dans le globule rouge, augmentation de pression qui est elle-même la conséquence de la transsudation progressive des liquides du noyau dans le cytoplasme au cours de la liquéfaction de la chromatine et de l'atrophie nucléaire.

Dans la moelle osseuse du Chevreau et des embryons de Mouton de 18 à 35 centimètres, l'existence de groupes réguliers de noyaux atrophiques libres et de noyaux phagocytés en très grand nombre, est la meilleure preuve que ces phénomènes d'expulsion se produisent déjà *in vivo*. L'intensité de la phagocytose dans les objets précédents montre que les phénomènes d'expulsion ont un rôle physiologique dans l'évolution normale de l'hématie.

Les globules rouges nucléés qui apparaissent si facilement, comme on le savait, dans le sang, au cours des états pathologiques (hémorragies, anémies, leucémies, infections, etc.), sont des éléments normaux du sang de la plupart

des Mammifères nouveau-nés. Suivant les espèces, ils persistent plus ou moins longtemps; il n'est pas rare d'en retrouver encore à la fin du premier mois de la vie. Chez la plupart des espèces de Mammifères, les globules rouges nucléés disparaissent ensuite complètement. Cependant, il existe des espèces chez lesquelles, à l'état physiologique, les globules rouges nucléés peuvent persister dans le sang de la circulation générale jusqu'à l'époque de la maturité sexuelle et même jusqu'à l'âge adulte.

M. Jolly a montré le fait chez le Rat, la Souris, le Chat et le Porc. C'était là un argument nouveau et sérieux en faveur de la nature cellulaire de l'hématie et qui permettait de relier étroitement les hématies définitives aux globules rouges nucléés. Schultz et Warthon Jones avaient autrefois signalé des globules rouges nucléés dans le sang de l'Éléphant; mais, d'une part, M. Jolly n'a pu en retrouver aucun dans le sang d'un Éléphant âgé d'une trentaine d'années; et d'autre part, il est probable que les assertions de ces auteurs reposent sur des erreurs de technique.

M. Jolly a démontré l'existence, dans le sang des Mammifères nouveau-nés, de globules rouges contenant des grains chromatiques ordinairement uniques, dont les plus gros se rapprochent du volume des noyaux atrophiques et dont les plus petits atteignent les limites de la visibilité. Il s'agit là de véritables *restes nucléaires* absolument distincts des « nucléoïdes » et des « granulations basophiles » des hématies. On peut les mettre en évidence également dans les globules rouges de l'embryon; ils existent dans les deux générations de cellules sanguines. On peut les voir persister, en petit nombre, à côté des globules rouges nucléés jusqu'à l'âge adulte chez quelques espèces de Mammifères. On peut les voir apparaître, à côté des globules rouges nucléés, à la suite des soustractions de sang. On peut les observer également dans le sang au cours des anémies. Une partie de ces grains chromatiques doivent être considérés comme des résidus de noyau atrophique expulsé. Il est possible qu'un certain nombre d'entre eux soient le résultat d'une atrophie plus avancée.

La démonstration de l'existence de véritables restes nucléaires dans l'hématie des Mammifères, faite par M. Jolly, a été confirmée par Weidenreich, qui les a vus également dans les organes hématopoïétiques, et leur existence a été confirmée depuis par les auteurs qui se sont occupés de la question. C'est un fait nouveau en faveur de la nature cellulaire de l'hématie définitive.

En dehors de ces restes nucléaires considérés par M. Jolly comme appartenant à l'évolution normale de l'hématie, il en est d'autres qui représentent seulement des éléments en destruction. En effet, dans le sang des jeunes Mammifères qui, comme le Rat et le Porc, présentent encore, à la naissance, un grand nombre de globules rouges nucléés, on trouve des hématies de taille variable, souvent très petites, à discoplasme pauvre en hémoglobine, et qui contiennent un reste nucléaire présentant les diverses phases de la pycnose

avec fragmentation, de la chromatolyse et de la « karyorrhéxis ». Ces globules spéciaux sont des éléments en destruction qui ne sont pas aptes à donner une hématie définitive. Ils représentent un déchet. Il est probable qu'un certain nombre de globules rouges nucléés qui existent nombreux dans le sang sont destinés à disparaître de cette façon.

Dans l'effort énorme que fait à ce moment l'organisme pour donner au sang une quantité de globules considérable, toutes les cellules produites n'arrivent pas jusqu'au terme de leur évolution; elles viennent au sang prématurément et dégénèrent sans avoir donné une hématie définitive. L'auteur a comparé ce fait à ce qui se passe pendant la préspermatogenèse, où les spermatocytes dégénèrent

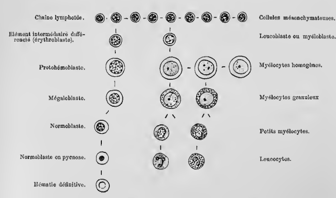


FIG. 32. — Schéma de la généalogie des hématies et des leucocytes chez les Mammifères.

avant d'avoir formé un spermatozoïde et pendant la spermatogénèse même, où un certain nombre de cellules séminales n'atteignent pas le terme de leur évolution parfaite.

Le noyau atrophique qui subit l'expulsion en une ou plusieurs fois est ordinairement un noyau sphérique. Dans certains cas, il présente auparavant un bourgeonnement dégénératif qui prépare l'expulsion partielle. La fragmentation intracellulaire du noyau bourgeonnant, avec séparation complète de ces bourgeons précédant l'expulsion, semble assez rare.

L'atrophie complète du noyau par destruction de sa structure et fragmentation totale sans diminution de volume et sans expulsion, n'est pas le processus normal de la disparition du noyau. Il s'agit, dans les faits observés, ou d'altérations, ou de phénomènes exceptionnels. Ce mode de dégénérescence

nucléaire est un phénomène pathologique accompagnant la mort de toute la cellule.

La disparition du noyau par destruction en grains n'est pas démontrée. Les grains mis en évidence par le rouge neutre dans les hématies, en coloration dite vitale, sont, pour la plupart, des produits artificiels. Les granulations dites basophiles des hématies n'ont pas les réactions de restes nucléaires; elles peuvent exister dans des globules rouges nucléés: leur présence, leur nombre, leur mode de distribution sont sans rapport avec la destruction nucléaire. Leur nature et leur origine nucléaire n'est pas démontrée; elle est peu probable. On ne peut mettre en évidence des formes de passage véritables entre le noyau atrophique et les granulations.

On peut, par contre, démontrer la transformation de la chromatine. On peut, dans certains objets, mettre en évidence la transformation de la basichromatine en oxychromatine. Cette transformation est en général incomplète. L'expulsion se produit avant la dissolution. Il n'y a pas de distinction à faire à ce sujet entre les normoblastes et les mégaloblastes, comme l'avait cru Ehrlich, ni d'une manière générale entre les hématies de l'embryon et celles de l'adulte, mais il y a une distinction à faire entre les hématies primordiales et les hématies secondaires de l'embryon. Dans les hématies primordiales, les phénomènes de destruction intracellulaire semblent l'emporter sur les phénomènes d'expulsion, l'expulsion paraissant au contraire la règle pour les hématies secondaires.

Il est possible, mais nullement démontré encore, qu'il persiste plus ou moins longtemps une substance oxychromatique d'origine nucléaire dans l'hématie. Les transformations de la chromatine se voient avec la plus grande netteté dans les noyaux libres ou phagocytés. Les noyaux atrophiques expulsés peuvent disparaître, soit par phagocytose, soit par destruction *in situ*. Les noyaux expulsés sont ainsi détruits et ne reforment pas une nouvelle cellule.

L'hématie des Mammifères est donc, en définitive, une vieille cellule qui a perdu son noyau : le noyau dégénère et les résidus chromatiques sont expulsés. Il reste une coque hémoglobique. La disparition du noyau du globule rouge est un phénomène de sénilité. Dans la plupart des cellules, le noyau et le cytoplasme meurent à peu près en même temps. Dans certains éléments, le cytoplasme s'est transformé, et, comme dans la fibre cristallinienne, comme dans la cellule épidermique cornée, il doit jouer un rôle très spécialisé longtemps encore après la mort et après la disparition du noyau. Dans les globules rouges, le phénomène est le même et il a la même signification.

L'évolution qui vient d'être décrite peut se voir non seulement dans les organes hématopoïétiques de l'embryon, mais aussi dans ceux du jeune animal et de l'adulte, surtout lorsqu'on provoque une régénération du sang. On discute depuis longtemps pour savoir si les nouveaux globules rouges nucléés résultent

de la mitose des anciens ou proviennent de la transformation de cellules lymphoïdes. M. Jolly montre que les deux modes de formation existent. D'une part, la mitose des véritables cellules hémoglobiques, vue d'abord par Bizzozero, est facile à mettre en évidence ; mais, de plus, il existe, comme l'a montré Malassez, dans la moelle osseuse des jeunes animaux, de gros globules rouges nucléés, très pauvres en hémoglobine. Les protohémoblastes de Malassez sont très voisins des mégaloblastes d'Ehrlich. Contrairement à ce qu'a avancé Ehrlich, les mégaloblastes sont des étapes de l'évolution normale.

La grosse cellule pauvre en hémoglobine n'est qu'un stade intermédiaire. D'après les recherches de M. Jolly, qu'il rapproche des observations de Ranvier, Neumann, Dominici, Pardi, Sacerdotti et Frattin, Maximoff, il est permis de penser que des cellules mésenchymateuses, assez voisines des lymphocytes, sont capables de former des cellules hémoglobiques. Si l'on considère les faits analogues observés sur les cellules d'origine des leucocytes, on est conduit à admettre l'existence d'une forme indifférente, commune, la cellule-mère de H. F. Müller, assez voisine des lymphocytes, capable de se différencier dans des directions différentes, et formant ainsi les globules rouges et les globules blancs. L'idée d'évolution et de différenciation est nécessaire pour comprendre la valeur des aspects si divers que présentent les cellules sanguines. Une cellule d'origine indifférente est capable de donner, à certains moments de son évolution, des cellules volumineuses aptes à des multiplications et la cellule-fille ultime, plus petite, ne se divise plus et subit de profondes modifications. Il y a donc ainsi, dans l'évolution des cellules sanguines, des périodes successives d'accroissement, de multiplication et de maturation.

CHAPITRE VII

RECHERCHES SUR LA FORME ET LA STRUCTURE DES HÉMATIES

Sur la forme des globules rouges. *C. R. de la Société de Biologie*, 5 novembre 1904, t. II, p. 339. — Sur la forme des globules rouges des Mammifères. *C. R. de la Société de Biologie*, 18 mars 1905, t. LVIII, p. 481. — Quelques remarques à propos de la forme, de la structure et de la fixation des globules rouges des Mammifères. *Folia hœmatologica*, 1906, t. III, nº 4, p. 183. — Sur les granulations basophiles des hématies (en collaboration avec M. A. Vallée). *C. R. de la Société de Biologie*, 13 avril 1907, p. 568. — Recherches sur la formation des globules rouges des Mammifères. *Archives d'anatomie microscopique*, juin 1907, t. XI, fasc. II, p. 133. — Les granulations basophiles des hématies. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, mai 1908, nº 5, p. 288. — Sur quelques points de la morphologie du sang étudiés par l'observation de la circulation dans l'aile de la Chauve-souris. *Archives d'anatomie microscopique*, juin 1909, t. XI, p. 94.

Depuis plus d'un demi-siècle, on s'accorde à considérer les hématies des Mammifères comme des disques déprimés sur leurs deux faces. Dans ces dernières années, cette notion a subi des critiques énergiques. Certains ont vu les hématies sphériques; d'autres les ont décrites en forme de calotte, de cupule, de cloche. Cette manière de voir a été surtout soutenue par Weidenreich. La compétence de cet auteur sur toutes les questions concernant l'histologie du sang et la valeur de ses travaux empêchaient de laisser passer une assertion si nouvelle sans chercher à la vérifier ou à l'infirmer. Du reste, cette question, qui au premier abord peut paraître de minime importance, se rattache, en réalité, à des problèmes plus élevés : celui de la structure du globule rouge et celui de son mode de formation.

Les observations directes sur le sang frais, les expériences sur l'action des fixateurs et les discussions sur les effets produits par les solutions salines de concentration différente étant insuffisantes pour entraîner la conviction, M. Jolly, pour résoudre le problème, cherche à observer les hématies dans les vaisseaux, pendant la circulation même. Du reste, plus on examine les problèmes histologiques, plus on se convainc de la nécessité d'étudier les éléments vivants et de les comparer aux objets fixés ; ces observations comparatives sont nécessaires pour éviter les causes d'erreur produites par les réactifs. Assurément, les réactifs nous montrent de nombreuses dispositions qui, sans eux, ne seraient pas perceptibles;

c'est une méthode même que d'altérer certaines parties de la cellule pour connaître la structure des autres; mais il faut cependant rechercher les objets d'étude dans lesquels l'observation à l'état de vie permet de vérifier, dans une certaine mesure, les résultats obtenus. De plus, lorsqu'elle est possible, l'observation d'un phénomène vivant doit être la conclusion désirée de recherches morphologiques qui nous ont montré séparément des stades physiologiques morts et fixés.

L'observation de la circulation du sang au microscope, si facile à réaliser chez les Vertébrés à sang froid, est une expérience plus difficile chez les Mammifères. Le mésentère des petits Mammifères anesthésiés employé par quelques auteurs est un mauvais objet d'étude avec lequel il existe de nombreuses causes

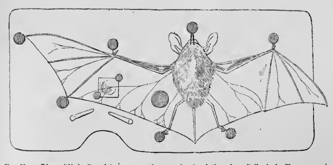


Fig. 33. — Dispositif de l'expérience pour observer la circulation dans l'aile de la Chauve-souris. Les cercles ombrés qui se trouvent à deux angles opposés de la lamelle représentent deux petits poids de cuivre destinés à la maintenir : un poids plus lourd est placé sur l'aile, près du corps, pour empêcher les vibrations causées par les secousses musculaires de l'aile.

d'erreur. Le mésentère du Chien curarisé, utilisé déjà par Weber et Suchard, est un objet d'étude meilleur. Mais l'aile de la chauve-souris permet de réaliser l'expérience à l'abri de toute critique. Cet objet a déjà été choisi par Bizzozero pour démontrer dans le sang la préexistence des plaquettes (hématoblastes, globulins), fait confirmé peu de temps après par Laker. Mais ces auteurs n'ont donné de renseignements que sur les plaquettes.

M. Jolly confirme d'abord les observations de Bizzozero et de Laker qui avaient été mises en doute par quelques auteurs. On voit dans les vaisseaux, pendant la circulation, à côté des hématies et des leucocytes, des éléments qui répondent aux globulins : ce sont de petits corps réfringents, incolores, allongés en forme de grain de Blé, nombreux et groupés. Ils ne présentent jamais, dans les vaisseaux, une forme étoilée et on n'y constate pas de mouvements amiboïdes.

La disposition des globules rouges en piles, qui a été autrefois l'objet de discussions, a été considérée récemment comme un phénomène artificiel dû aux mauvaises conditions de l'observation. Pourtant, en 1880, Weber et Suchard ont montré la préexistence des piles dans les vaisseaux du mésentère du Chien curarisé, pendant la circulation.

La disposition des globules rouges en piles se voit parfaitement pendant la circulation dans les vaisseaux de l'aile de la Chauve-souris. On peut presque dire que, dans le sang veineux et capillaire, c'est la disposition habituelle des hématies.

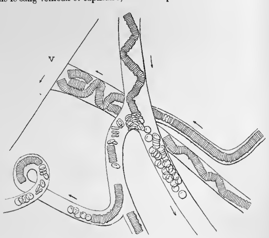


Fig. 34. — Circulation du sang dans l'aile de la Chauve-souris. Deux groupes de capillaires situés dans des plans différents. Un de ces capillaires aboutit à une vaine (V). Les flèches indiquent le sens du courant sanguin. La circulation suit son cours normal et est rapide. Figure synthétique résumant, d'après des croquis, une observation de trois heures consécutives pendant laquelle la circulation n'a pas été interrompue. (Expérience du 10 janvier 1905.) La figure donne une bonne idée de la préparation. Remarquer les longues piles qui existent dans les capillaires, le mode de cheminement de la pile lorsqu'elle vient frapper sous un angle aigu la paroi du vaisseau, le brisement des piles contre un éperon vasculaire et leur reconstitution peu après, la forme discoïde des hématies libres.

Dans les capillaires, les globules forment de longues piles, souvent très solides; lorsqu'une de ces longues piles arrive à buter contre la paroi latérale du vaisseau, par suite d'une courbure de celui-ci, elle affecte alors une marche serpentine, sans se scinder. La pile se brise souvent contre des éperons de bifurcation; les globules, isolés, ne tardent pas à reformer des piles que le courant sanguin amène jusque dans les veines. Là, les piles sont brisées en courts tronçons, qui persistent,

accolés les uns aux autres, pendant la circulation, pour reformer de longues piles, si le courant se ralentit. Il arrive fréquemment que, dans les capillaires, deux longues piles existent côte à côte.

Dans les piles, les lignes de séparation des hématies sont des lignes transversales par rapport à l'axe de la pile. On n'a nullement l'aspect de corps concaves-convexes emboîtés les uns dans les autres, mais celui de disques accolés. Dans les piles courtes et libres, les globules terminaux sont discoïdes et très légèrement excavés. Enfin, et c'est le fait le plus important, les globules libres vus de champ apparaissent presque tous avec la forme discoïde, et une légère dépression sur chaque face.

La forme normale des hématies des Mammifères, la *forme d'équilibre*, est bien la forme discoïde, suivant la notion classique. Ces éléments, dont la plasticité est très grande, peuvent quelquefois se présenter comme des cupules plus ou moins excavées, dans le sang frais et dans le sang circulant. C'est là une altération très légère et qui n'est pas définitive : un globule en cupule peut reprendre facilement

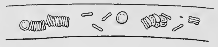


Fig. 35. — Circulation dans l'aile de la Chauve-souris. Capillaire examiné à une petite distance d'un point où les piles se sont brisées sur un éperon vasculaire. La flèche indique le sens du courant sanguin qui suit son cours normal avec des ralentissements momentanés. Remarquer la forme discoïde des globules rouges libres vus de profil. (Expérience du 25 février 1905.)

l'aspect discoïde. Cette modification peut en général être considérée comme l'ébauche d'un gonflement et on peut en donner l'explication suivante :

Des raisons physiologiques, et aussi des faits de structure observés au microscope, nous permettent d'admettre, à la limite du discoplasma, une membrane élastique. Qu'on suppose une hydratation (ou une déshydratation) même légère de cette membrane, mais une hydratation inégale, qui rende la membrane plus courte sur l'une des faces, et le globule discoïde prendra l'aspect d'une cupule. Il n'y a donc pas entre les deux formes une différence considérable, et la transformation de l'une dans l'autre peut se faire dans le sang circulant, bien que ce soit, dans ces conditions, un phénomène exceptionnel.

Quelques auteurs ont soutenu l'existence, dans le sang même, de globules rouges de forme sphérique. Cette affirmation repose sur des erreurs d'observation. Dans les vaisseaux de la Chauve-souris pendant la vie, on ne voit jamais de globules sphériques. Cet aspect est le résultat d'une altération. Ces globules sphériques n'appartiennent pas au sang normal.

Les modifications de forme (souvent passagères et réversibles) produites au niveau des hématies par des solutions salines, et qui dans une certaine mesure

peuvent se voir dans le sang même, ne peuvent s'expliquer qu'en admettant l'existence d'une sorte de membrane limitant l'hématie; et c'est la conclusion à laquelle sont arrivés tous les physiologistes d'après les lois de l'osmose et les résultats de l'hémolyse. Nous ne savons cependant à peu près rien de la structure du globule rouge. Certains auteurs pensent que c'est un corps homogène; d'autres le représentent comme une vésicule limitée par une membrane renfermant l'hémoglobine liquide. Un plus grand nombre admettent que l'hémoglobine est supportée par une charpente alvéolaire très réduite, plus serrée à la périphérie, le stroma. Du stroma, on ne voit, au microscope, lorsque l'hémoglobine a été dissoute, que de très minces anneaux. Beaucoup d'auteurs ont voulu cependant retrouver dans les globules rouges un reste de noyau, le nucléoïde. Mais ces nucléoïdes ne sont que des artéfacts et correspondent à différentes altérations. Parmi ces altérations, il en est une qui peut donner des renseignements intéressants sur la structure des globules rouges. Elle se voit déjà facilement dans le sang frais du Cobaye et du Lapin et aussi lorsque le sang a été mélangé à une solution saline isotonique contenant un fixateur, comme par exemple, le sérum formolé de Marcano. Voici en quoi elle consiste : Le globule se divise en deux zones : une zone périphérique, relativement étroite, formant une bordure saillante, et une zone centrale, aplatie, en retrait sur la bordure périphérique. La zone centrale présente, soit plusieurs petites granulations brillantes, soit une seule, plus grosse, sorte de bouton ou de papule. Ces corps peuvent persister ou devenir complètement libres dans le plasma. Quelquefois, la saillie unique, au lieu d'être globuleuse, est légèrement allongée, et forme un relief linéaire qui peut couper transversalement toute la largeur de l'hématie. Sur les globules présentant cette altération et qui roulent librement dans la préparation, on peut voir qu'il s'agit d'un pli transversal, formant une saillie très accusée et perpendiculaire au plan du disque. La bordure saillante périphérique subit aussi des modifications : elle devient inégale, festonnée, et la bordure se transforme en une couronne de petits grains dont chacun a le même aspect que la saillie centrale. Ces petits grains, centraux ou périphériques, prennent les colorations basiques, mais très faiblement.

La petite papule centrale semble, au début de sa formation, encore colorée par l'hémoglobine. C'est donc comme une saillie du globule capable de se pédiculiser et de se détacher. En réalité, elle n'est jamais portée par un véritable pédicule et, quand elle se détache, elle est comme étranglée par un lien élastique. Cette altération est due à une hydratation inégale des parties superficielles du globule. Elle est comparable aux phénomènes d'étranglement des hématies des Batraciens connus depuis longtemps et dont Meves a donné l'explication par la découverte d'un appareil élastique placé en bordure du disque. Il est probable que chez les Mammifères, le phénomène est dû à une cause analogue, à l'existence d'une membrane élastique. Il est permis de penser que cette membrane n'est pas parfaitement homogène, que son épaisseur est inégale et qu'elle peut

permettre ainsi un gonflement partiel de l'hématie. On peut supposer aussi qu'elle adhère à une charpente du stroma, très réduit au centre du disque, de sorte qu'au début d'une hydratation légère, le gonflement se fera plus facilement en ce point. La membrane, par son élasticité, pourra emprisonner et étrangler les portions gonflées qui font comme hernie et qui, au début, contiennent encore de l'hémoglobine.

La connaissance des nucléoïdes d'hydratation permet d'émettre une opinion sur la nature des granulations basophiles des hématies, observées au cours des anémies spontanées ou expérimentales. C'est probablement une altération voisine des nucléoïdes et due également à une hydratation du stroma ou de la membrane. Les hématies granuleuses observées par Chauffard et Fiessinger sur des préparations de sang non fixées correspondent aux globules polychromatophiles. Dégénérescence anémique des hématies (polychromatophilie), hématies granuleuses observées sur des préparations non fixées, et granulations basophiles des hématies ne sont que des aspects ou des degrés différents d'une même espèce d'altération, due à une hydratation du stroma ou de la membrane.

CHAPITRE VIII

RECHERCHES SUR LA RÉGÉNÉRATION DU SANG

Sur la réparation du sang dans un cas d'anémie aiguë post-hémorragique. *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1901, n° 44, p. 499. — Phénomènes histologiques de la réparation du sang chez les Tritons anémiés par un long jeûne. *C. R. de la Société de Biologie*, 28 décembre 1901, p. 1183. — Sur la division indirecte des protohémoblastes (érytbroblastes) dans le sang du Triton. *C. R. de la Société de Biologie*, 18 janvier 1902, p. 68. — Histologie pathologique du sang, in *Manuel d'histologie pathologique*, par Cornil et Ranvier 3e édition, Paris, 1902, t. II, p. 478 à 580. — Sur une forme d'anémie infantile (un cas de chlorose du jeune âge) (en collaboration avec M. J. Hallé). *Archives de médecine des enfants*, novembre 1903, p. 664. — Recherches expérimentales sur la division indirecte des globules rouges. *Archives d'anatomie microscopique*, mai 1904, t. VI, fasc. 4, p. 455. — Masse totale du sang chez le Rat blanc (en collaboration avec M. J. Stini). *C. R. de la Société de Biologie*, 20 mai 1905, t. LVIII, p. 835. — Sur les modifications histologiques du sang après les hémorragies (en collaboration avec M. J. Stini). *C. R. de la Société de Biologie*, 22 juillet 1905, t. LIX, p. 207. — Variations du nombre des globules rouges au cours du développement. *C. R. de la Société de Biologie*, 24 mars 1906, t. LX, p. 564. — Évolution du diamètre des globules rouges au cours du développement. *C. R. de la Société de Biologie*, 27 juillet 1907, t. LXIII, p. 209. — Variations de l'hémoglobine, du nombre des globules rouges et de la valeur globulaire aux différentes périodes de la vie chez le Rat blanc. *C. R. de la Société de Biologie*, 23 janvier 1909, t. LXVI, p. 137.

Pendant les années qu'il a passées dans les hôpitaux comme interne et comme chef de laboratoire dans les services de MM. les professeurs Dieulafoy, Le Dentu et Quénu, M. Jolly a eu l'occasion d'observer un assez grand nombre de malades atteints d'anémies diverses. Cette étude l'a amené à donner une classification des anémies, dans laquelle il s'est inspiré des travaux et de l'enseignement de son maître, M. Malassez. Parmi les cas étudiés par M. Jolly, deux lui ont paru mériter une mention spéciale, parce qu'ils éclairent certaines questions. Le premier cas se rapporte à l'anémie aiguë post-hémorragique. Il s'agissait d'un homme de trente-huit ans, qui, dans le cours d'une bonne santé habituelle, est absolument saigné à blanc par des hémorragies gastriques dues vraisemblablement à un petit ulcère et dont le sang ne contenait plus que 650.000 globules rouges par millimètre cube. M. Jolly étudie ce cas favorable, le mode de réparation du sang chez ce malade, et montre que le mécanisme en est calqué sur les faits expérimentaux obtenus chez le Chien par divers auteurs, en

particulier par Malassez. Le nombre des globules rouges augmente d'abord rapidement, l'hémoglobine augmente lentement, la valeur globulaire baisse ; dans une deuxième phase, le nombre des globules rouges augmente plus lentement, l'hémoglobine se répare au contraire plus vite, la valeur globulaire se relève. La rapidité de la réparation du sang estdonc au début plus apparente que réelle, et l'hémoglobine n'augmentant que très lentement, la quantité d'hémoglobine contenue dans chaque globule rouge est, pendant une première période, de jour en jour moindre. L'organisme ne peut immédiantemet fabriquer la quantité nécessaire d'hémoglobine, il la distribue sur un plus grand nombre de globules. Cette fragmentation de la substance respiratoire est ainsi un phénomène heureux, qui apparaît comme l'effort de l'organisme pour réaliser le plus rapidement possible l'équilibre primitif.

Dans cette observation, on peut mettre encore en évidence quelques faits calqués sur ceux qu'on a obtenus expérimentalement chez l'animal : augmentation durable du diamètre moyen des hématies, absence de formes de passage évidentes entre les granulations libres (les prétendus hématoblastes) et les globules rouges; enfin, une poussée considérable de globules rouges nucléés, qui a coïncidé avec les premiers efforts réparateurs de l'organisme.

La deuxième observation d'anémie concerne un enfant de trois ans envoyé au laboratoire par M. J. Hallé, et qui présentait les symptômes d'une anémie grave et d'allure inusitée. M. Jolly constate que le nombre des globules rouges est normal chez cet enfant, que l'hémoglobine est, au contraire, en proportion minime; l'anémie est donc due entièrement à la diminution considérable de la valeur globulaire, lésion qui est la caractéristique de la chlorose, comme l'ont montré J. Duncan et Malassez. L'état du sang, l'évolution de la maladie que M. Jolly a pu suivre pendant deux ans, le mode de réparation, l'influence du traitement ferrugineux, permettent ici de considérer la maladie comme une chlorose du jeune âge.

Depuis la publication de cette observation, des faits semblables, nombreux, ont été signalés, et l'anémie infantile à type chlorotique est un type d'anémie qui fait partie maintenant du cadre nosologique.

Les observations de M. Jolly sur les anémies de l'homme le conduisaient naturellement à étudier par l'expérimentation cet état pathologique, et à l'étudier d'abord chez les animaux qui, pour le sang, représentent un peu le type embryonnaire des Mammifères, et dont les éléments sont, en raison de leur taille, un sujet de choix pour l'histologiste.

On a déjà souvent étudié la régénération du sang chez les Batraciens, en la provoquant par des saignées, mais par des saignées brutales, causes d'erreurs considérables. M. Jolly suit une autre voie et cherche à obtenir l'anémie par le jeûne. Il confirme, chez le triton, les faits de survie extraordinaire signalés depuis longtemps chez les Vertébrés à sang froid privés de nourriture, et obtient par un jeûne complet de plusieurs mois, des animaux profondément anémiés. En nour-

rissant ensuite ces animaux, on pouvait espérer suivre pas à pas la régénération sanguine.

M. Jolly montre que chez le Triton anémié par un jeûne de quelques mois, et auquel on redonne de la nourriture, on observe au bout de 10 à 12 jours une régénération active du sang, qui se manifeste par un grand nombre de mitoses de globules sanguins.

La régénération du sang se fait donc ici, d'abord par la division indirecte des globules rouges qu'il contient Ce fait n'exclut en rien la possibilité d'autres

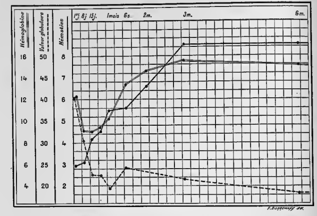


Fig. 36. — Courbes du nombre des hématies, de l'hémoglobine et de la valeur globulaire depuis le jour de la naissance jusqu'à l'âge de six mois chez le Rat blanc dans le sang périphérique. Hématies exprimées en millions par millimètre cube; hémoglobine en grammes pour 100 centimètres cubes de sang; valeur globulaire en μμ grammes.

phénomènes régénérateurs aux dépens d'érythroblastes (cellules lymphoïdes mères de globules rouges) ou de cellules fusiformes.

M. Jolly étudie ensuite les modifications histologiques du sang produites chez les Mammifères, par les hémorragies. Il montre, après la saignée aseptique chez le Rat, l'apparition constante de globules rouges nucléés, l'augmentation de la proportion des leucocytes à noyau polymorphe et enfin l'apparition de restes nucléaires dans l'intérieur des hématies, restes nucléaires dont il a fait voir les relations avec la formation des globules rouges.

On savait, par les recherches de Malassez et de Cohnstein et Zuntz, que chez l'embryon, le nombre des globules rouges du sang est très peu élevé, et qu'il

s'accroît progressivement jusqu'à la naissance. M. Jolly, après avoir confirmé le fait, montre de plus que chez certaines espèces, le chiffre définitif n'est pas acquis à la naissance et que chez les animaux qui, comme le Rat blanc, ont des globules petits et nombreux, le nombre des hématies par millimètre cube dans le sang continue à s'accroître jusqu'à la maturité sexuelle et même jusqu'à l'âge adulte. En même temps, le diamètre moyen des hématies diminue.

La comparaison des chiffres qui expriment le nombre des hématies et le poids d'hémoglobine est fort intéressante ; M. Jolly a suivi cette évolution pendant toute la vie du Rat blanc, du jour de la naissance à l'extrême vieillesse (3 ans). Elle est résumée dans le tableau suivant :

	SANG PROFOND			SANG PÉRIPHÉRIQUE		
	Hématies	Hémoglobine	Valeur globulaire	Hématies	Hémoglobine	Valeur globulaire
1er jour . . .	2.310.900 (15 individus)	10,28 (7)	44,48	2.950.000 (15)	12,21 (7)	41,38
3e jour . . .	2.481.600 (6)	8,83 (3)	35,58	3.012.000 (6)	10,66 (3)	35,39
5e jour . . .	2.593.700 (4)	8,01 (4)	30,88	3.100.000 (4)	9,06 (4)	29,22
8e jour . . .	2.550.600 (8)	7,90 (11)	30,97	3.140.000 (8)	9,19 (9)	29,26
15e jour . . .	3 790.000 (2)	8,53 (7)	22,50	4.210.000 (2)	9,10 (5)	21,61
21e jour . . .	4.100.000 (3)	8,53 (7)	20,80	4.436.000 (3)	9,54 (6)	21,73
30e jour . . .	4.920.000 (3)	10,05 (9)	20,42	5.510.000 (3)	10,60 (7)	19,23
6 semaines. .	4.885.000 (2)	11,83 (6)	24,21	5.600.000 (2)	13,79 (6)	24,62
2 mois. . . .	5.150.000 (2)	12,88 (7)	25 »	6.675.000 (3)	14,41 (6)	21,58
3 mois. . . .	6.160.000 (1)	13,90 (4)	22,56	8.500.000 (3)	15,50 (4)	18,23
6 mois. . . .	7.462.500 (2)	13,50 (2)	18,09	8.400.000 (1)	15 » (2)	17,85
1 an.	7.525.000 (1)	14,15 (4)	18,80	8.860.000 (1)	17 » (4)	18,06
3 ans	7.920.000 (1)	14,75 (2)	18,62	8.770.000 (2)	16,50 (4)	18,81

Plusieurs faits intéressants se dégagent de la lecture de ce tableau et des courbes qui y sont annexées : Le nombre des globules rouges s'élève très lentement pendant la première semaine, il augmente ensuite d'une façon très rapide jusqu'à un mois, subit un moment d'arrêt, remonte ensuite plus lentement jusqu'à l'âge de trois mois, où le chiffre définitif est presque atteint.

La courbe de l'hémoglobine est toute différente. A la naissance, le chiffre de l'hémoglobine est relativement élevé ; il baisse ensuite fortement jusqu'au cinquième jour, reste stationnaire jusqu'au quinzième et ne se relève qu'ensuite.

L'hémoglobine ne s'élève donc qu'après le nombre des globules rouges.

C'est là un fait important et d'ordre très général. Dans tous les cas où l'on a examiné avec soin le mode de réparation du sang, soit à la suite des hémorragies spontanées ou provoquées, soit à la suite de différents états pathologiques qui ont été la cause d'anémie, on a observé le même fait. Cette fois, il est mis en évidence, comme un phénomène appartenant à l'évolution physiologique. L'organisme ne pouvant immédiatement élaborer la quantité d'hémoglobine nécessaire, il la distribue sur un grand nombre de globules, augmentant ainsi les surfaces d'échange, et c'est la multiplication cellulaire qui est le premier acte de la réparation; elle marche plus vite que l'élaboration de la substance active, d'où l'abaissement du poids d'hémoglobine contenu dans chaque globule. Or, cette multiplication cellulaire peut être saisie sur le vif : dans la moelle osseuse du jeune Rat, l'abondance considérable des mitoses de globules nucléés est à son maximum du huitième au vingtième jour, exactement au moment de l'accroissement le plus intense du nombre des globules rouges dans le sang.

CHAPITRE IX

RECHERCHES SUR L'HYPERGLOBULIE DES ALTITUDES

Examens histologiques du sang au cours d'une ascension en ballon. *C. R. de la Société de Biologie*, 30 novembre 1901, p. 1039. — Examens de sang au cours d'une ascension en ballon (en collaboration avec M. Victor Henri). *C. R. de la Société de Biologie*, 23 juillet 1904, t. II, p. 191. — Rapport sur l'ascension scientifique du 7 juin 1905. *L'Aérophile*, 1905.

Au moment des recherches de M. Jolly, la question de l'hyperglobulie des altitudes, si discutée, venait d'entrer dans une phase nouvelle à la suite de l'ascension en ballon de Gaule à Zurich. A cette époque, la croyance dans la réalité de l'hyperglobulie des altitudes était assez générale. D'une part, les conclusions de Viault, assez réservées, avaient été dépassées fortement pas les observations postérieures; d'autre part, l'hyperglobulie avait pu être reproduite au laboratoire par diminution expérimentale de la tension de l'oxygène ambiant. Enfin, on avait observé l'augmentation parallèle de la teneur en hémoglobine. Malgré les critiques qu'elle avait subies, l'hyperglobulie des altitudes paraissait une acquisition très solide, et on l'attribuait en général à une néoformation, dont les petites globules en voie de formation de Viault et les microcytes de nombreux auteurs semblaient donner la preuve.

S'élevant en ballon à une hauteur de 5.300 m., Gaule venait de chercher à saisir sur le fait cette néoformation brusque d'hématies, et il avait observé l'apparition dans le sang de nombreux globules rouges nucléés.

C'est en partie pour vérifier ces assertions que furent organisées à cette époque, avec le concours de l'Aéro-Club, un certain nombre d'ascensions scientifiques en ballon auxquelles prirent part également L. Lapicque, A. Mayer, Calugarcanu, V. Henri, Bensaude, Reymond, P. Bonnier, Hallion et Tissot. Si le phénomène était réel, on espérait le saisir au moment d'une dénivellation si brusque et si considérable.

Dans sa première ascension, M. Jolly observe chez l'Homme dans le sang du doigt, à 4.450 mètres d'altitude, altitude atteinte en une heure vingt minutes, une augmentation de 12 p. 100 des globules rouges et une augmentation parallèle

de l'hémoglobine. Cette augmentation est légère, sans comparaison avec les hyperglobulies déjà décrites. De plus, elle ne s'accompagne d'aucune autre modification histologique. Le chiffre des leucocytes reste dans les limites normales, la proportion des variétés de leucocytes ne se modifie pas avec l'altitude; le diamètre des hématies ne présente que des modifications rentrant dans les limites des erreurs possibles; enfin et surtout, il n'existe dans le sang ni poïkilocytose, ni microcytes, ni augmentation des granulations libres, ni globules rouges nucléés. La constitution morphologique du sang n'a donc pas varié d'une façon appréciable. Si l'augmentation des hématies a été réelle, elle a été légère, constatée seulement dans le sang périphérique, et les preuves histologiques de la néoformation sanguine, que de nombreux auteurs, en montagne, et Gaule, en ballon, avaient recueillies, n'existent pas ici.

Dans une deuxième ascension, faite avec M. Victor Henri, M. Jolly examine le sang de Lapins et de Pigeons. Chez le Lapin, le sympathique cervical avait été sectionné d'un côté. Le sang des deux oreilles et le sang de la carotide furent examinés comparativement. De même, chez le Pigeon, furent examinés le sang veineux périphérique et le sang artériel profond. Les chiffres obtenus montrent qu'il ne s'est pas produit d'hyperglobulie, qu'il existe des différences très appréciables chez le Lapin, entre le sang veineux de l'oreille normale et le sang veineux de l'oreille du côté de la section du sympathique, ce qui confirme les résultats de Malassez; que le sang artériel est moins riche en globules rouges que le sang veineux périphérique, ce qui est constant, comme on le sait encore par les travaux de Malassez.

Ces résultats tendent à faire penser que les augmentations d'hématies qui ont été trouvées dans le sang périphérique, au cours d'ascensions en ballon, doivent s'expliquer probablement par des répartitions inégales des éléments sanguins dans le sang périphérique et dans le sang artériel et par des actions vaso-motrices, plutôt que par des néoformations et des afflux de globules des organes hématopoïétiques.

Sur les préparations de sang, faites pendant l'ascension, puis fixées, colorées et examinées au laboratoire, il n'a été possible de déceler la présence d'aucun globule rouge nucléé chez le lapin. Ce résultat négatif, confirmant les résultats de la première ascension, va encore contre les constatations de Gaule et contre l'idée d'une néoformation de cellules sanguines.

Enfin une troisième et dernière ascension donne des résultats beaucoup plus nets, consignés dans le tableau suivant :

		SANG DE L'OREILLE	SANG PROFOND
9 h. 30 (à terre : 15°)	*Lapin A*	4.660.000 Hématies. 4.800 Leucocytes.	» »
	Lapin B	4.510.000 H. 6.000 L.	» »
10 h. 20 : départ 11 h. 15 : 2.500 m. (1°)			
11 h. 30 : 2.500-2.800 m. (1 à 4°)	*Lapin A*	5.310.000 H. 4.800 L.	» »
	Lapin B	5.370.000 H. 5.200 L.	» »
Midi : (3.000-3.500 m.) +4° à —2°)	*Lapin A*	4.500.000 H. 6.000 L.	3.695.000 H. 2.800 L. } artère fémorale.
Descente : 12 h. 30 2.800-2.000 m. (+1°)	*Lapin B*	4.390.000 H. 6 800 L.	4.080.000 H. 4.000 L. } veine fémorale.
Atterrissage à 1 h. 30.			

On voit que chez les deux Lapins, il s'est produit une augmentation d'hématies fort nette dans le sang périphérique. Cette augmentation s'est produite brusquement à 2.500-2.800 mètres; mais elle n'a pas duré, et au maximum de l'altitude atteinte elle avait disparu. Elle n'existait pas dans le sang fémoral. Elle semble avoir été en rapport avec l'abaissement subit de la température. Enfin, pas plus au cours de cette ascension qu'au cours des précédentes, il n'a été possible de constater dans le sang les signes d'une néoformation d'hématies et en particulier de globules rouges nucléés.

L'hyperglobulie des ascensions en ballon est donc un phénomène inconstant. Elle se produit brusquement. Elle ne dure pas. Elle n'est pas en rapport nécessaire avec l'altitude. Elle semble n'exister que dans le sang périphérique. Elle ne s'accompagne d'aucune modification histologique du sang permettant de penser à une néoformation sanguine. Elle constitue donc vraisemblablement un phénomène de répartition globulaire, dû à des actions vaso-motrices produites par l'abaissement brusque de la température. Ces conclusions sont d'accord avec les résultats concomitants de L. Lapicque et André Mayer.

CHAPITRE X

RECHERCHES SUR LES CELLULES PLASMATIQUES ET LE TISSU CONJONCTIF

Clasmatocytes et mastzellen. *C. R. de la Société de Biologie*, 23 juin 1900, p. 600. — Karyokinèse des globules blancs dans la lymphe péritonéale du rat. *C. R. de la Société de Biologie*, 21 juillet 1900, p. 710. — Sur les plasmazellen du grand épiploon. *C. R. de la Société de Biologie*, 22 décembre 1900, p. 1104. — Cellules plasmatiques, cellules d'Ehrlich et clasmatocytes. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 3e session, Lyon, 1901, p. 78. — La structure et le développement du tissu conjonctif, *Presse médicale*, 7 janvier 1911, nº 2, p. 9. — Sur la fonction hématopoïétique de la bourse de Fabricius. *C. R. de la Société de Biologie*, 1er avril 1911, t. LXX, p. 498.

Depuis les découvertes de Recklinghausen et de Cohnheim, on sait que les leucocytes sont capables de passer du sang des vaisseaux dans le tissu conjonctif voisin et de voyager à travers le tissu conjonctif. Depuis, toutes les cellules rondes qu'on a vues dans le tissu conjonctif, isolées ou en amas, ont été rangées dans la catégorie des globules blancs. Est-ce avec raison? Déjà Ehrlich, parmi les cellules disparates décrites sous le nom de cellules plasmatiques par son maître Waldeyer, avait distingué des cellules spéciales, granuleuses, dont le protoplasma avait une affinité énergique pour les colorants basiques, et prenait, avec les violets de méthyle, une teinte rougeâtre métachromatique; ce sont les cellules qu'il appela « mastzellen » et auxquelles convient le nom de cellules d'Ehrlich. En 1890, Ranvier a reconnu l'existence, dans les membranes conjonctives des Batraciens et des Mammifères, de cellules allongées, ramifiées même chez les Urodèles, très distinctes des cellules conjonctives, et dont le protoplasma granuleux prend vivement les violets de méthyle; le corps de la cellule se fragmente en grains de grosseur variable, d'où le nom de clasmatocytes donné par Ranvier à ces éléments. Enfin, en 1891, Unna a décrit, dans le tissu conjonctif de la peau de l'Homme, des cellules qu'il appelle « plasmazellen ». Ce sont les cellules des granulomes ou plasmomes, des tubercules, des lésions syphilitiques. Quels liens existent entre ces diverses cellules?

Tout d'abord, la cellule plasmatique de Waldeyer comprend des éléments différents et ne correspond plus à quelque chose de défini; elle ne se rattache que par un lien historique à la cellule plasmatique de Unna. L'examen du grand épiploon des Mammifères permet de montrer à côté les uns des autres les cellules

plasmatiques de Unna, les cellules d'Ehrlich et les clasmatocytes de Ranvier; ce sont trois sortes d'éléments différents. Au contraire, chez les Batraciens, les clasmatocytes ont les réactions des mastzellen : ce sont simplement des mastzellen de forme spéciale. Les cellules décrites par Ranvier, sous le nom de clasmatocytes, chez les Mammifères, ne sont donc pas les mêmes que celles auxquelles il a donné le même nom chez les Batraciens. Ces faits montrés par M. Jolly, ont été confirmés par Maximoff.

Unna avait considéré la cellule plasmatique comme pathologique. Cependant quelques auteurs avaient vu des cellules analogues dans les organes hématopoïétiques normaux (moelle et rate). M. Jolly montre que la cellule plasmatique existe à l'état normal, dans le tissu conjonctif des membranes des Mammifères. Mais, quelle est sa nature? Unna l'a considérée comme de nature conjonctive; un plus grand nombre d'auteurs, ceux-là surtout qui ont trouvé des cellules analogues dans les organes hématopoïétiques, considèrent les cellules plasmatiques comme des leucocytes, et le débat n'est pas tranché. Ce qu'il faut voir, c'est si la cellule plasmatique est un leucocyte migrateur, si elle est venue d'ailleurs, ou si elle est née sur place. M. Jolly montre que, dans l'épiploon, c'est une cellule des taches laiteuses dont le protoplasma s'est différencié. Or, les cellules dites lymphatiques dont l'accumulation forme les taches laiteuses, sont distinctes des leucocytes migrateurs. Elles semblent naître sur place, comme les lymphocytes dans les ganglions; on y observe, en effet, des mitoses; ces phénomènes existent à l'âge adulte. La tache laiteuse a été déjà comparée à un ganglion en miniature. Il est vraisemblable qu'ailleurs, dans le tissu conjonctif, il existe de semblables formations, qui sont des restes de mésenchyme.

En étudiant l'évolution de la bourse de Fabricius chez le Poulet, M. Jolly a eu l'occasion de montrer que le tissu conjonctif intermédiaire aux follicules était, pendant la seconde moitié de l'incubation, un lieu de formation de leucocytes granuleux et d'hématies. On y voit, en effet, des éléments lymphoïdes à protoplasma basophile, à noyau contenant un volumineux nucléole et qui sont semblables aux cellules lymphoïdes germinatives des organes hématopoïétiques. Certaines portent quelques granulations acidophiles. Toutes les formes de passage se voient entre la cellule lymphoïde et des cellules granuleuses semblables à celle de la moelle osseuse; ces derniers éléments se multiplient par mitose et se transforment en leucocytes définitifs.

Le tissu conjonctif de la bourse de Fabricius ne participe pas seulement à la fabrication des leucocytes granuleux. Il forme aussi des globules rouges nucléés. Ces phénomènes peuvent s'observer encore au moment de l'éclosion; mais à partir de cette époque du développement, ils s'atténuent rapidement et disparaissent pendant les premiers jours de la vie extra-ovulaire.

La fonction hématopoïétique est donc une fonction du mésenchyme en

général; les tissus hématopoïétiques, localisés dans certains organes, particulièrement chez les Vertébrés supérieurs, peuvent apparaître diffus pendant la période embryonnaire, de même qu'ils sont souvent disséminés chez les Vertébrés inférieurs adultes.

Les cellules lymphoïdes, dans le tissu conjonctif embryonnaire, semblent pouvoir prendre naissance directement aux dépens de cellules mésenchymateuses ramifiées, comme on le voit dans la bourse de Fabricius du Poulet; le tissu conjonctif réticulé qui forme la trame du ganglion lymphatique embryonnaire est formé d'abord uniquement par des cellules mésenchymateuses étoilées et anastomosées.

M. Jolly a montré en 1898 que les cellules libres de la lymphe péritonéale des Batraciens étaient capables de pousser *in vitro* des prolongements d'une longueur considérable et de prendre l'aspect d'une véritable cellule conjonctive.

Il a montré, en 1900, l'existence constante de cellules libres en karyokinèse dans la lymphe péritonéale du Rat. Il a considéré d'abord ces cellules comme des globules blancs. Il a montré plus tard (1904) qu'elles provenaient de l'endothélium péritonéal. Ces observations ont acquis une certaine importance depuis que les travaux ultérieurs de Maximoff, de Dantschakoff, Weidenreich, Schott ont montré des faits tendant à nous faire penser que les cellules endothéliales de l'embryon étaient capables de se transformer en cellules sanguines libres, par conséquent en globules blancs.

CHAPITRE XI

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LE MÉCANISME HISTOLOGIQUE DE LA CICATRISATION ÉPIDERMIQUE

Note préliminaire sur la réunion des plaies cutanées chez la Grenouille. *Société anatomique*, 29 novembre 1895, p. 746. — Sur le mode de cicatrisation des plaies de la membrane interdigitale de la Grenouille. *Société anatomique*, 9 juillet 1897, p. 605. — Sur le mode de cicatrisation de la membrane interdigitale du Canard. *Société anatomique*, 5 novembre 1897, p. 792. — Sur la cicatrisation épidermique. *Société anatomique*, 23 décembre 1898, p. 784.

Au moment où M. Jolly a fait ses recherches, le rôle de l'épithélium dans la cicatrisation des plaies de la cornée avait déjà été montré par Arlt et par von Wyss. Mais ces travaux avaient passé à peu près inaperçus, et on admettait en général que la cicatrisation épidermique était la dernière à se faire. M. Jolly montre que chez la Grenouille, si, après une section complète de la peau, on fait des points de sutures rapprochés, on peut obtenir déjà au sixième jour une réunion solide sans adhérence au tissu sous-jacent. Sur des coupes perpendiculaires à la ligne des sutures, on voit que les deux lambeaux ne sont pas rejoints au niveau du derme, mais que déjà ils sont reliés par un pont d'épiderme. Dans les points où les deux fragments ont chevauché, on voit l'épiderme pénétrer entre les deux lambeaux du derme non réunis, en suivant le contour de la saillie formée par le lambeau supérieur. Vers le vingtième jour seulement, on observe du tissu conjonctif jeune, intercalé entre les deux lambeaux dermiques, dont les faisceaux serrés et parallèles s'arrêtent encore brusquement, comme au premier jour, au point où ils ont été sectionnés.

Ainsi, dans cette réparation, l'épiderme fait tout de suite un pansement protecteur, en attendant la réparation dermique, beaucoup plus longue à se faire.

Si l'on résèque un fragment de la peau de la Grenouille, au bout d'un certain temps la perte de substance est réparée; la mince membrane qui la comble est simplement formée par une couche épithéliale. Si, au contraire, on réalise une petite perte de substance au niveau de la membrane interdigitale, cette perte de substance ne se répare jamais. Le même fait se produit au niveau de la membrane interdigitale du Canard. C'est que ces membranes possèdent un épithélium sur chacune de leurs faces. Rapidement, l'épiderme supérieur et l'épiderme inférieur

se rejoignent sur les bords de la plaie et empêchent définitivement que le derme ne répare la perte de substance. Il s'agit d'une sorte de fistule en miniature. Le fait est dû à l'inégale activité réparatrice de l'épiderme et du tissu conjonctif dermique et peut servir à expliquer la formation de certaines fistules. On peut obtenir chez les Poissons et chez les Mammifères des faits du même genre. Depuis la première note de M. Jolly, M. Ranvier, reprenant les expériences de Arlt et de von Wyss sur la cicatrisation des plaies de la cornée, a démontré que les premiers phénomènes de la réparation épithéliale étaient dus à l'étalement de l'épithélium et non à sa prolifération.

CHAPITRE XII

RECHERCHES SUR LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

Sur le tissu lymphoïde des Oiseaux. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 10e réunion, Marseille, avril 1908, p. 176. — Sur une disposition spéciale de la structure des ganglions lymphatiques chez les Oiseaux. *C. R. de la Société de Biologie*, 27 mars 1909, t. LXVI, p. 499. — Sur les ganglions lymphatiques des Oiseaux. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 11e réunion, Nancy, avril 1909, p. 119. — Sur le développement des ganglions lymphatiques des Mammifères (en collaboration avec M. A. Carrau). *C. R. de la Société de Biologie*, 4 décembre 1909, t. LXVII, n° 35, p. 640. — Sur le développement des ganglions lymphatiques du Canard. *C. R. de la Société de Biologie*, 11 décembre 1909, t. LXVII, n° 36, p. 684. — Recherches sur les ganglions lymphatiques des Oiseaux. *Archives d'anatomie microscopique*, mars 1910, t. XI, fasc. 2, 3, p. 179-290, pl. 7 à 11, et 49 figures dans le texte. — Les nouvelles recherches sur l'origine et le développement des vaisseaux lymphatiques. *Presse médicale*, 15 juin 1910, n° 48, p. 441.

Au moment où M. Jolly a commencé ses recherches sur les ganglions lymphatiques, la structure générale de ces organes était déjà connue. Cependant, nombre de points concernant l'histogénèse, la fonction hématopoïétique, la nature du tissu réticulé, par exemple, étaient l'objet de discussions. De plus, le ganglion lymphatique des Mammifères, ayant été à peu près seul étudié, les histologistes ne pouvaient donner, pour expliquer la structure et le fonctionnement de ces organes qu'un schéma fort compliqué. Or, on savait depuis longtemps qu'il existe, sur le trajet des lymphatiques de quelques Oiseaux, des renflements que les anciens anatomistes avaient déjà vus au moyen des injections vasculaires. C'est chez les Oiseaux qu'on voit ainsi apparaître, pour la première fois, des ganglions lymphatiques véritables, c'est-à-dire des organes lymphoïdes situés sur le cours de la lymphe.

Bien que les Oiseaux soient aujourd'hui considérés avec raison comme un rameau divergent de l'arbre généalogique qui aboutit aux Mammifères, la présence de rares ganglions chez quelques espèces d'entre eux pouvait avoir un grand intérêt au point de vue de la morphologie comparée : on pouvait espérer rencontrer des structures plus simples que celles qu'on voit chez les Mammirères, et capables d'expliquer l'histogénèse et le fonctionnement de ces organes. C'est ce que nous montrerons en effet.

Au moment où M. Jolly a publié ses recherches, Vialleton et Fleury avaient

donné en 1901 le premier examen histologique des ganglions lymphatiques des Oiseaux. Ils avaient démontré la nature ganglionnaire des organes découverts par Hewson sur le trajet des lymphatiques cervicaux de l'Oie domestique. Ils avaient montré que les sinus n'étaient pas cloisonnés. Ce fait avait été confirmé par Retterer et par Pensa. Mais, d'une part, l'Oie domestique, parce que c'est un oiseau volumineux et banal, avait été à peu près le seul animal étudié ; d'autre part, les ganglions de la base du cou étaient seuls bien connus, et même au sujet de leur nombre et de leur disposition anatomique, on n'était pas encore fixé. Enfin, malgré les descriptions histologiques qu'ils en avaient données, les auteurs cités n'avaient pu trouver dans la structure de ces organes un type permettant de

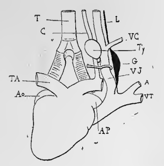


Fig. 37. — *Canard domestique.* Ganglion cervical dans sa situation la plus fréquente : G, ganglion ; L, lymphatique afférent ; VJ, veine jugulaire érignée en dedans pour laisser voir le ganglion qu'elle recouvrait ; VC, veine cervicale transverse ; Ty, thyroïde avec thyroïde accessoire au-dessous d'elle ; A, veine axillaire ; VT, veine thoracique ; AP, artère pulmonaire ; Ao, crosse de l'aorte ; TA, tronc artériel innominé droit ; C, carotide gauche ; T, trachée.

faciliter la manière de comprendre les ganglions lymphatiques en général. Vialleton et Fleury avaient observé seulement que les follicules étaient distribués sans ordre dans la substance lymphoïde ; la disposition *tubulée* des ganglions des Oiseaux, fondamentale, et démontrée par M Jolly, leur avait échappé.

Les recherches de l'auteur ont porté sur une trentaine d'espèces d'Oiseaux appartenant à diverses familles. Or, il n'a pu mettre en évidence de ganglions lymphatiques que chez les Palmipèdes lamellirostres. Ils semblent assez répandus dans cette famille. On les voit chez le Cygne (*Cygnus olor* L., *Chenopis atrata* Lath.), l'Oie (*Anser domesticus*), le Canard (*Anas domesticus*, *Anas boschas* L., *Caïrina moschata* L., *Anas acuta* L.), la Sarcelle (*Anas querquedula* L., *Anas crecca* L.), le Tadorne (*Casarca tadornoïdes*, Jard et Selby). Ils ne semblent cependant

pas constants chez toutes les espèces de Lamellirostres. M. Jolly n'a pu jusqu ici les mettre en évidence ni sur l'Oie bernache ni sur le Flamant.

Ces ganglions lymphatiques ne sont visibles qu'en deux régions : au niveau du confluent de la veine jugulaire (*ganglions cervicaux* ou *cervico-thoraciques*), de chaque côté de l'aorte lombaire (*ganglions lombaires* ou *lombo-aortiques*).

Les ganglions cervicaux sont placés de chaque côté de la base du cou, sur le trajet d'un des lymphatiques qui accompagnent la veine jugulaire, à une distance variable du confluent de cette veine. Il existe ordinairement un seul ganglion de chaque côté. Plus rarement, on peut trouver, en outre, un ganglion recevant les lymphatiques qui accompagnent les vaisseaux axillaires et thoraciques,

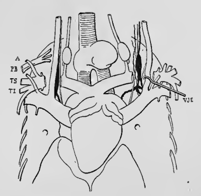


Fig. 38. — *Canard domestique*. Ganglions cervicaux injectés avec la terminaison des deux canaux thoraciques. VJE, Veine jugulaire gauche érignée en dehors pour montrer le ganglion qu'elle recouvrait : A, artère axillaire; PB, plexus brachial; TS, TI, artères thoraciques.

ganglion qui peut être distinct ou plus ou moins fusionné avec le précédent. Il peut exister aussi, comme M. Jolly l'a vu chez le Cygne, un ganglion cervical sur chacun des deux lymphatiques accompagnant la jugulaire. Des afférents accessoires, venus de la profondeur du cou et de la région scapulaire, peuvent aborder le ganglion en différents points, mais ils sont rares et peu importants.

L'efférent de chaque ganglion cervical vient s'ouvrir dans le tronc veineux correspondant, exactement au-dessous de l'abouchement de la veine jugulaire. Cette ouverture est quelquefois commune avec celle du canal thoracique, qui, dans certains cas, se jette dans l'efférent, qui, dans d'autres, montre un orifice distinct, ou enfin présente des anastomoses plus ou moins compliquées avec l'efférent et avec la veine. L'efférent est le plus souvent divisé par des traînées lymphoïdes

longitudinales. Il est quelquefois très court. La substance lymphoïde se prolonge jusqu'au voisinage de l'ouverture dans la veine, ouverture qui est souvent munie de valvules.

Les ganglions lombaires sont situés au point de confluence des lymphatiques accompagnant les artères crurales, ischiatiques, et sacrée moyenne. Ces vaisseaux constituent leurs efférents. Ils sont situés de chaque côté de l'aorte lombaire et se prolongent en haut par deux efférents qui, réunis aux lymphatiques viscéraux, constituent la principale origine des deux canaux thoraciques. Des afférents acces-

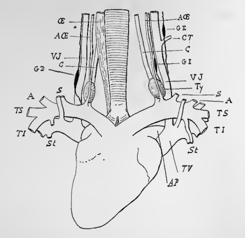


Fig. 39. — Cygne noir (*Chenopis atrata* ♂). Présence d'un ganglion fusiforme sur le trajet de trois lymphatiques cervicaux (GD, GE, GI) : Œ, œsophage, AŒ, artère longue œsophagienne; VJ, jugulaire; C, carotide; S, artère et veine scapulaires ou sterno-claviculaires; A, artère axillaire; TS, TI, artères thoraciques supérieure et inférieure; *St*, vaisseaux sternaux; AP, artère pulmonaire; TV, tronc veineux; *Ty*, thyroïde; CT, veine cervicale transverse.

soires venus des reins en suivant les artères rénales, et venus de l'intestin terminal par le mésentère, peuvent aborder les ganglions aux différents points. Les deux ganglions lombaires sont ordinairement unis l'un à l'autre par des anastomoses.

La structure de ces différents ganglions montre qu'ils doivent être considérés comme une modification, comme une transformation lymphoïde de la paroi d'un vaisseau lymphatique. Souvent, cette origine est évidente : l'afférent se continue avec un large sinus qui occupe le centre du ganglion; ce sinus est ordinairement

entouré par la substance lymphoïde avec ses follicules, la substance spongieuse avec son réseau de cordons et de sinus étant située à la périphérie. Ce sinus central, continuation de l'afférent, communique avec les sinus de la substance spon-

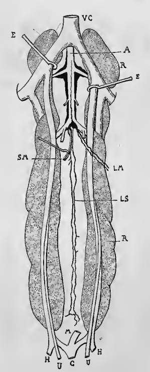


FIG. 40. — *Cygnus olor* ♂. Ganglions lombaires injectés par des lymphatiques mésentériques : LM. — VC, veine cave bifurquée en deux veines iliaques; E, E, érignes écartant les bords internes des reins, les veines iliaques et hypogastriques pour montrer les ganglions lombaires; R, R, rein; SM, artère sacrée moyenne, sectionnée et attirée en dehors pour montrer, en plus du lymphatique qui suit sa face ventrale, l'existence de deux lymphatiques LS, qui l'accompagnent en arrière et qu'on voit aboutir aux ganglions lombaires; M, veine mésentérico-coccygienne; H, H, veines hypogastriques; C, veine coccygienne; U, U, uretères; A, aorte.

gieuse par des sinus intermédiaires qui traversent la substance lymphoïde. Le

sinus central se continue rarement avec l'efférent, disposition simple qui ne se voit guère qu'à l'état embryonnaire. En général, vers la partie inférieure des ganglions, le sinus central se divise en plusieurs sinus qui vont se jeter dans ceux de

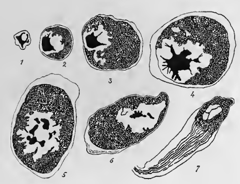


Fig. 41. — Canard musqué (*Caïrina moschata* ♂). Ganglion cervical dont les voies lymphatiques ont été injectées de bleu de Prusse par l'afférent. Coupes transversales successives partant de l'afférent. La disposition du ganglion correspond exactement au diagramme 2 de la figure 41. Par 42
suite du changement de direction de l'extrémité inférieure du ganglion, l'efférent se trouve coupé à peu près exactement suivant son axe.

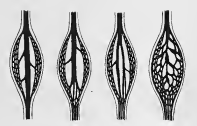


Fig. 42. — Diagrammes destinés à montrer la structure d'un ganglion d'Oiseau (ganglion cervical pris pour type) et à faire comprendre les modifications que peut subir la disposition fondamentale représentée en 1. L'afférent est en haut de chaque figure, l'efférent en bas.

la substance spongieuse. Celle-ci constitue, comme chez les Mammifères, la principale origine de l'efférent.

La disposition qui vient d'être décrite est inverse de celle du ganglion lymphatique type des Mammifères. Le sinus central correspond au sinus marginal

des Mammifères; il est, comme lui, en rapport avec l'afférent. La substance lymphoïde centrale correspond à la substance corticale des Mammifères; la substance

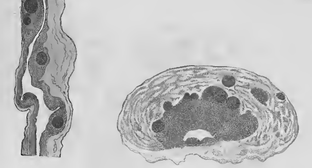


Fig. 43. — *Canard domestique.* Lymphatique cervical juste au-dessus d'un ganglion; coupe passant par l'axe du vaisseau et montrant sa paroi musculaire interrompue en différents points par du tissu lymphoïde contenant des follicules.

Fig. 44. — Canard sauvage (*Anas borchas* ♂). Ganglion cervical coupé transversalement. Sinus principal, continuation de l'afférent, entouré de la substance lymphoïde avec ses follicules; plus en dehors, la substance spongieuse.



Fig. 45. — *Cygnus olor* ♂. Ganglion cervical. Coupe transversale à la partie supérieure. Sinus central, continuation de l'afférent; substance lymphoïde avec un follicule; plus en dehors, substance spongieuse avec son réseau de larges sinus non cloisonnés.

spongieuse périphérique correspond à la substance médullaire des Mammifères

et elle se trouve, comme elle, en rapport avec l'efférent. Il résulte de cette structure que, chez les Oiseaux, le filtre lymphatique est moins complet que chez les Mammifères.

Les faits précédents montrant la disposition tubulée, simple, des ganglions

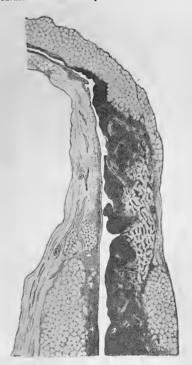


Fig. 46. — Canard musqué (*Cairina moschata* ♂). Ganglion cervical sectionné suivant son axe. Extrémité supérieure de l'organe. L'afférent se continue à plein canal avec un gros sinus central.

des Oiseaux, se retrouvent dans les ganglions lombaires; mais comme ceux-ci correspondent à la confluence de cinq groupes de vaisseaux lymphatiques afférents, l'organe semble en apparence plus compliqué. Il est facile de montrer cependant, que ces ganglions peuvent être considérés comme le résultat de la juxtapo-

sition et de la fusion de ganglioos tubulés développés sur chaque afférent.

La structure décrite ne se reconnaît pas toujours au premier abord dans les ganglions des Oiseaux. On observe des variantes qui s'éloignent plus ou moins du type fondamental. Dans certains cas, le sinus central disparaît en plusieurs points, et les follicules sont distribués irrégulièrement dans la substance spon-

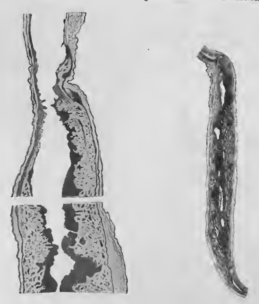


Fig. 47. Fig. 48.

Fig. 47. — *Oie domestique.* Ganglion cervical; portion supérieure avec l'afférent. La coupe, faite suivant l'axe de l'organe, passe par la lumière de l'afférent qui se continue avec le sinus central.

Fig. 48. — Sarcelle (*Anas querquedula* ♂). Ganglion cervical coupé entièrement suivant son axe. La coupe passe par la lumière de l'afférent et de l'efférent et montre en différents points des vestiges du sinus central, cavité du lymphatique qui a formé le ganglion. La substance lymphoïde se condense surtout vers l'axe de l'organe.

gieuse; dans d'autres cas, le sinus central existe bien, mais petit et ne dépassant pas le calibre du lymphatique originel.

La signification des ganglions des Oiseaux, apparaissant comme une simple transformation lymphoïde de la paroi d'un vaisseau lymphatique, se reconnaît bien

quand on examine, sur des coupes axiales, le passage de l'afférent dans le ganglion. On peut observer les cellules lymphoïdes infiltrant et dissociant progressivement les tuniques du vaisseau, et on peut constater la présence de follicules, dans la paroi de l'afférent même, au-dessus du ganglion. Ainsi s'explique qu'on retrouve des faisceaux de fibres musculaires lisses dans le ganglion; ces fibres lisses représentent les restes de la tunique musculaire du vaisseau originel.

Les tissus et les cellules qui composent les ganglions des Oiseaux ne diffèrent guère de ce qu'ils sont chez les Mammifères. Le tissu réticulé est moins bien développé que chez les Mammifères. Les follicules présentent, comme ceux des Mammifères, des centres germinatifs avec des mitoses. La cellule germinative dont proviennent les lymphocytes est une grosse cellule à protoplasme basophile et à

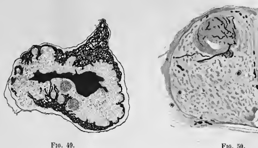


Fig. 49. Fig. 50.

Fig. 49. — *Caïrina moschata* ♂. Ganglions lombaires dont les voies lymphatiques ont été injectées par la piqûre de la membrane interdigitale. Un des ganglions coupé transversalement. On voit, au centre, une vaste cavité remplie de bleu de Prusse, communiquant par des sinus intermédiaires avec les sinus de la substance spongieuse. La substance lymphoïde avec ses follicules est placée en bordure de la cavité centrale.

Fig. 50. — Un des ganglions lombaires, accolé à l'aorte et coupé transversalement. Masse lymphoïde située au milieu de la substance spongieuse. Sinus central de la masse lymphoïde. Les artères sont injectées.

gros noyau présentant une ou plusieurs nucléoles. Il n'est pas rare de trouver dans ces ganglions des cellules éosinophiles.

Les sinus, non cloisonnés, sont souvent remplis de sang. Pour expliquer la présence du sang dans les voies lymphatiques des ganglions, diverses explications ont déjà été données : passage du sang du cou sectionné dans les lymphatiques ouverts de la plaie, reflux du sang des veines par l'efférent, formation des globules rouges dans les ganglions, communication du réseau sanguin avec les sinus lymphatiques dans l'intérieur de l'organe.

En réalité, il n'est pas difficile de montrer que la vraie cause de la présence

du sang dans les sinus est le reflux du sang veineux dans le ganglion par l'efférent.

Cependant, une dernière hypothèse devait être examinée. On sait que chez certains Mammifères, on trouve souvent des ganglions colorés en rouge, particulièrement dans la cavité abdominale. Dans ces ganglions, les sinus sont remplis de sang. Ces ganglions ont été décrits comme des glandes hémolymphatiques, organes particuliers, distincts des ganglions lymphatiques et qui seraient caractérisés par ce fait que, dans l'intérieur de la glande, les vaisseaux sanguins communiqueraient avec les sinus lymphatiques, d'où la réplétion habituelle des sinus par le sang.

La question se pose donc de savoir si les ganglions lymphatiques décrits chez les Oiseaux ne seraient pas des glandes hémolymphatiques analogues à celles qui ont été trouvées chez les Mammifères, d'autant plus que certains auteurs prétendent avoir rencontré des glandes hémolymphatiques chez des Oiseaux. En effet, Vincent et Harrison décrivent chez la Poule et la Dinde, des petites glandes hémolymphatiques situées à la face postérieure du sternum. Leur description est très succincte et ils ne donnent pas de figure. De plus, parlant de l'Oie et du Canard, ils disent que la recherche des glandes hémolymphatiques fut négative et ne signalent même pas l'existence des ganglions lymphatiques, déjà connus pourtant, bien développés dans ces espèces et relativement faciles à retrouver. Chez la Poule et la Dinde, M. Jolly n'a pu, du reste, observer jusqu'ici, ni les glandules hémolymphatiques signalées par Vincent et Harrison, ni aucun ganglion lymphatique.

M. Jolly montre qu'on peut obtenir de bonnes injections vasculaires des ganglions lymphatiques du Canard dans lesquels le réseau sanguin est parfaitement rempli, la masse à injection n'étant nullement passée dans les sinus. Le système vasculaire sanguin de l'organe ne s'ouvre donc pas dans les sinus lymphatiques. L'indépendance de la circulation sanguine, la formation du ganglion sur le trajet d'un lymphatique, la présence de nombreux centres germinatifs permettent donc de dire que les ganglions des Oiseaux sont de vrais ganglions lymphatiques. Cette conclusion ne préjuge nullement, du reste, soit de la nature véritable des glandes hémolymphatiques des Mammifères, soit de l'existence possible de glandes hémolymphatiques véritables chez les Oiseaux.

Les sinus contiennent en grand nombre, en plus des lymphocytes et du sang, de grosses cellules spéciales, distinctes des cellules germinatives et des lymphocytes et qui sont peut-être des cellules endothéliales desquamées et devenues libres. Elles présentent quelquefois des mitoses. Les sinus sont revêtus d'un endothélium qui semble continu.

La première ébauche des ganglions des Oiseaux, dont M. Jolly a suivi le développement chez le Canard, est constituée par une cavité lymphatique repré-

sentant de chaque côté du cou, la terminaison d'un lymphatique cervical. A la région lombaire, cette ébauche est figurée par deux larges lymphatiques avec sacs lymphatiques, souvent anastomosés, et où viennent confluer les lymphatiques du bassin, du membre inférieur et quelques lymphatiques viscéraux venus des reins et du mésentère. Progressivement, les cavités subissent un cloisonnement dû à des bourgeons mésenchymateux qui refoulent l'endothélium et proéminent dans la lumière vasculaire. Ce processus de cloisonnement

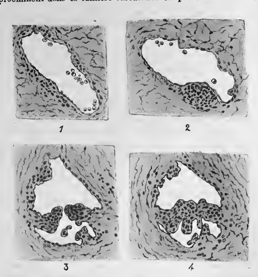


FIG. 51. — *Embryon de Canard du 18e jour.* Lymphatique cervical coupé transversalement en différents points de haut en bas. Ebauche du ganglion. Bourgeons mésenchymateux refoulant l'endothélium du vaisseau et cloisonnant sa cavité.

ménage souvent un canal axial qui représente la lumière du lymphatique primitif. Le développement des ganglions lymphatiques se fait donc essentiellement par le cloisonnement progressif de la lumière d'un lymphatique en un point de son parcours.

Ce mode de développement diffère de celui des ganglions types des Mammifères que l'auteur a étudié chez le Mouton. Ici, la première ébauche de l'organe est formée par un groupe de vaisseaux lymphatiques à direction à peu près parallèle et s'anastomosant. Le tissu conjonctif situé entre ces

vaisseaux s'accroît et refoule à la périphérie les lymphatiques qui forment ainsi l'ébauche du sinus marginal. Ce nodule primitif est constitué par des cellules étoilées anastomosées agencées en une trame plus serrée que dans le tissu conjonctif voisin; elles forment le réticulum primitif qui est ainsi purement cellulaire; les fibrilles apparaissent tardivement. Le troisième stade est formé par la pénétration des vaisseaux sanguins et le début de l'infiltration lymphoïde. A ce moment, le courant de la lymphe enveloppe complètement le nodule primitif qui n'est encore nullement pénétré par des sinus. Cette pénétration se fait plus tard et elle part d'abord du sinus marginal contre lequel s'accumulent les lymphocytes. Cette couche corticale lymphoïde, traversée par des sinus, représente l'ébauche commune de la substance corticale et de la substance médullaire.

La substance lymphoïde du ganglion du Mouton contient à certains stades de



Fig. 52. — *Embryon du Canard du 22e jour.* Coupe transversale d'un ganglion cervical. Sinus central représentant la lumière du lymphatique primitif; il contient des globules rouges. Sinus de la substance spongieuse encore peu développés.

son développement embryonnaire des mégacaryocytes et des cellules éosinophiles à gros noyau ovalaire, analogues à celles de la moelle osseuse, avec de rares mitoses; mais ces éléments ne se voient que pendant une période limitée du développement et sont peu nombreux. A aucun stade, on n'observe l'indice certain de la formation de globules rouges, admise par quelques auteurs dans les ganglions embryonnaires et même dans les ganglions de l'adulte. Chez les Mammifères comme chez les Oiseaux, les cellules lymphoïdes qui infiltrent secondairement l'ébauche primitive du ganglion apparaissent comme dérivées de cellules mésenchymateuses modifiées sur place, particulièrement à la périphérie des vaisseaux sanguins.

La description précédente montre la différence qui existe entre le développement des ganglions lymphatiques chez les Mammifères et les Oiseaux. Chez le Canard comme chez le Mouton, le ganglion lymphatique ramené à sa plus simple expression peut être considéré comme le résultat de l'intrication d'un bourgeon lymphatique et d'un bourgeon mésenchymateux. Mais, tandis que chez le Canard,

le vaisseau lymphatique originel est unique et se trouve progressivement cloisonné par des bourgeons mésenchymateux qui le pénètrent, dans le ganglion du Mouton, les lymphatiques originels sont multiples; le bourgeon mésenchymateux se développe entre eux et les repousse à la périphérie.

Le ganglion des Mammifères est ainsi un organe plus complexe et plus différencié.

La masse du ganglion, chez les Mammifères, se développe dans l'intervalle



Fig. 53. — Schémas destinés à montrer la différence qui existe entre le développement d'un ganglion d'Oiseau (O) et celui d'un ganglion de Mammifère (M). En O, bourgeons mésenchymateux et vasculaires multiples refoulant la paroi d'un lymphatique, dont ils vont cloisonner la cavité; en M, bourgeon mésenchymateux et vasculaire unique refoulant des vaisseaux lymphatiques qui formeront le sinus marginal ou nappe lymphatique périphérique du ganglion.

des lymphatiques du plexus, tandis que le ganglion, chez l'Oiseau, se forme surtout par le cloisonnement d'une cavité lymphatique primitive. Dans le ganglion de l'em-

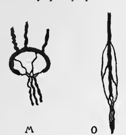


Fig. 54. — Schémas destinés à montrer la différence entre les voies lymphatiques d'un ganglion de mammifère (M) et d'un ganglion d'oiseau (O).

bryon de Mammifère, le courant lymphatique enveloppe le nodule lymphoïde primitif; dans le ganglion embryonnaire de l'Oiseau, le courant lymphatique passe au milieu du tissu lymphoïde. De plus, la pénétration du ganglion par des vaisseaux sanguins en un point unique situé au voisinage des efférents détermine la disposition réniforme du ganglion des Mammifères.

Les faits précédents montrent que, à aucun moment de son développement,

le ganglion du Mouton ne rappelle la structure du ganglion des Lamellirostres. Il est donc difficile de comparer, avec Vialleton et Fleury, le ganglion des oiseaux à un ganglion d'embryon de Mammifère, à un ganglion de Mammifère inachevé.

Ainsi, le *ganglion lymphatique tubulé* des Lamellirostres est un organe simple qui facilite l'intelligence de la structure des ganglions lymphatiques en général, puisqu'il apparaît comme une simple modification de la paroi du lymphatique sur lequel il prend naissance.

Les ganglions apparus chez quelques rares espèces d'Oiseaux prennent naissance en des régions fixes que de récentes recherches, surtout dues à Sabin, nous montrent, chez les Mammifères, comme étant le point de départ de bourgeons veineux destinés à constituer le système lymphatique, et où se forment les premiers ganglions aperçus chez l'embryon des Mammifères. Les faits observés sur les ganglions des Oiseaux semblent venir à l'appui de la théorie de Ranvier, qui voit dans le système lymphatique le résultat de la croissance centrifuge de bourgeons veineux.

CHAPITRE XIII

RECHERCHES SUR L'HISTOGÉNÈSE ET LA STRUCTURE DE LA RATE

Sur le tissu lymphoïde des Oiseaux. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, 10ᵉ réunion, Marseille, avril 1908, p. 176. — Sur quelques points de l'histogénèse de la rate (en collaboration avec M. H. Rossello). *C. R. de la Société de Biologie*, 9 janvier 1909, t. LVI, p. 40. — Sur les cellules pariétales des sinus veineux de la rate (en collaboration avec M. P. Chevallier). *C. R. de la Société de Biologie*, 27 novembre 1909, t. LXVII, p. 585. — Sur la fonction hématopoiétique de la rate pendant la période embryonnaire chez les Oiseaux. *C. R. de la Société de Biologie*, 25 février 1911, t. LXX, p. 239. — Sur la structure des sinus veineux de la rate (en collaboration avec M. P. Chevallier). *C. R. de la Société de Biologie*, 25 février 1911, t. LXX, p. 262. — Sur les terminaisons artérielles de la rate. *C. R. de la Société de Biologie*, 4 novembre 1911, t. LXXI, p. 377.

On sait que chez les Vertébrés, la structure des tissus hématopoiétiques est différente suivant l'organe considéré et que la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse ne renferment pas exactement les mêmes éléments anatomiques. L'abondance des leucocytes granuleux dans la moelle osseuse des Mammifères, leur rareté dans les ganglions et la rate, a porté depuis longtemps Ehrlich à admettre que certaines variétés de leucocytes naissaient dans les ganglions et la rate (les lymphocytes), tandis que d'autres (les leucocytes granuleux) avaient comme origine la moelle osseuse. Depuis, un certain nombre de faits, en particulier ceux qui ont été vus dans les leucémies de l'homme, ceux qui ont été montrés ensuite par Morel et Soulié dans la rate normale des Insectivores, par Dominici dans la rate des Lapins saignés et infectés ont permis de penser que cette division était trop absolue et que soit chez certaines espèces, soit au cours d'états pathologiques, les leucocytes granuleux pouvaient naître dans la rate. Certains auteurs voient dans ce phénomène la réapparition d'une fonction embryonnaire, tandis que d'autres pensent que ces cellules viennent de la moelle osseuse et sont apportées par le sang des vaisseaux. Pour élucider la question, il importait de savoir si réellement, aux stades les plus jeunes de son développement, la structure de la rate se rapproche de celle de la moelle osseuse.

Chez les embryons de Rat blanc de 16 millimètres, le tissu de la rate est encore uniforme ; il est formé de cellules semblables, sans différenciation. Chez les embryons de 22 millimètres, une différenciation cellulaire apparaît : présence de

mastzellen, de rares mégacaryocytes, et surtout de grosses cellules lymphoïdes à noyau porteur d'un gros nucléole, à protoplasma basophile (cellules lymphoïdes germinatives), qui augmentent de nombre aux stades suivants. Entre le stade de 30 millimètres et le stade de 38 millimètres, ce dernier correspondant à l'époque de la naissance, commencent à apparaître les agglomérations cellulaires périartérielles qui constituent les corpuscules de Malpighi. En même temps, le tissu de la pulpe contient de nombreux mégacaryocytes et globules rouges nucléés.

Au huitième jour après la naissance, les corpuscules de Malpighi sont déjà bien formés. C'est à ce stade qu'on voit apparaître des granulations éosinophiles dans le protoplasma de grosses cellules lymphoïdes. Cette formation continue pendant le premier mois, s'atténue à l'âge d'un mois, et a disparu à l'âge de deux mois. A ce stade, la rate semble avoir atteint à peu près sa structure définitive.

Le tissu splénique est donc capable, chez le Rat blanc, pendant une période limitée de son développement (le premier mois de la vie extra-utérine), de former, en petit nombre, des cellules analogues aux myélocytes granuleux. Or, justement, chez le même animal, les leucocytes granuleux sont encore peu nombreux dans la moelle osseuse, qui n'atteint sa composition définitive que vers l'âge de deux mois.

Les faits précédents permettent donc de conclure qu'il existe une parenté entre le tissu splénique et le tissu médullaire. Le tissu splénique semble intermédiaire à celui des ganglions et à celui de la moelle; il précède, dans son développement et dans son rôle hématopoiétique, le tissu médullaire; mais, à aucun moment, la fabrication des cellules granuleuses, dans la rate, n'est comparable, comme importance, au développement qu'elle atteint dans la moelle osseuse complètement formée.

M. Jolly a montré des faits semblables au cours de l'histogénèse de la rate chez les Oiseaux. La rate de l'embryon du Poulet, formée au cinquième jour dans le mésentère dorsal aux dépens des cellules mésenchymateuses, apparaît, au huitième jour, formée d'un tissu homogène troué de vaisseaux veineux. La première différenciation qu'on aperçoit dans ce tissu apparaît au dixième jour de l'incubation. Un certain nombre de cellules spléniques se transforment en éléments lymphoïdes volumineux, arrondis, à protoplasma basophile, à noyau vésiculeux, contenant un gros nucléole central (*cellules lymphoïdes germinatives*). Ces cellules se forment surtout au voisinage des veines, au contact du sang; on en voit dans la lumière des vaisseaux. A ce moment, du reste, et pendant les stades qui suivent, la paroi des veines est à peine différenciée.

Au douzième jour, la formation de ces cellules lymphoïdes spéciales est plus marquée. Elles se multiplient activement par mitose; elles sont les cellules-mères de leucocytes plus différenciés. Elles ne sont, du reste, pas spéciales à la rate, mais on les trouve à ce stade, et plus tard, en différents points du tissu conjonctif où elles ont même aspect et mêmes propriétés.

A partir du douzième jour, on voit apparaître, dans le protoplasma de beau-

coup de ces cellules, d'abondantes granulations éosinophiles. Ce phénomène acquiert, vers le seizième ou dix-septième jour, une intensité si considérable que le tissu de la rate ressemble alors à celui de la moelle osseuse complètement différenciée.

La preuve de la formation sur place de ces éléments est donnée par un certain nombre de faits qui ne sont susceptibles de souffrir aucune autre interprétation : 1° L'existence de tous les stades de passage entre les cellules lymphoïdes et les cellules granuleuses à noyau vésiculeux, en particulier l'existence de cellules lymphoïdes contenant seulement quelques granulations; 2° les caractères morphologiques du noyau de ces cellules spléniques granuleuses, bien différents du noyau polymorphe des leucocytes granuleux du sang; 3° la présence de nombreuses mitoses dans ces cellules; 4° l'existence de tous les stades intermédiaires entre les splénocytes granuleux et des leucocytes acidophiles à noyau polymorphe semblables à ceux du sang.

Au huitième jour après l'éclosion, le rôle de la rate dans la formation des leucocytes granuleux semble terminé. A ce moment, la moelle osseuse a pris un développement considérable et suffit à cette tâche.

La formation des globules rouges se voit aussi avec facilité dans la rate de l'embryon du Poulet. A peine commencée au douzième jour, elle est à son maximum au quatorzième ou quinzième jour. Elle se manifeste par la présence de formes embryonnaires d'hématies, arrondies, contenant peu d'hémoglobine, qui présentent des phénomènes de mitose en nombre souvent considérable. Ces éléments semblent se former directement aux dépens des cellules lymphoïdes germinatives et présentent tous les stades intermédiaires jusqu'à l'hématie ovalaire complètement différenciée.

M. Jolly a observé de même, chez l'embryon du Canard, du dix-septième au vingt-cinquième jour de l'incubation, la formation de leucocytes granuleux; mais, bien que fort nette, elle est moins accentuée que chez le Poulet. Dans la rate du Canard du huitième jour après l'éclosion, ces phénomènes sont presque terminés.

Chez les Oiseaux, comme chez les Mammifères, la rate est donc, pendant une période limitée du développement, un lieu de formation de globules rouges et de leucocytes granuleux, comme la moelle osseuse.

Structure des sinus veineux de la rate.

Comment les cellules formées dans la rate peuvent-elles arriver dans la circulation générale? On n'en sait rien.

On discute encore pour savoir si le système vasculaire de la rate est complètement fermé, ou s'il communique librement avec la pulpe. Les résultats des injections n'ont pas encore réussi à élucider le problème; ils doivent toutefois servir de point de départ aux recherches ultérieures. Ils montrent que dans les

injections artérielles, les fuites se produisent à la périphérie de la gaine lymphoïde et du corpuscule, ainsi, à la limite du réseau artériel et du réseau veineux; que l'injection des artères par les veines est presque impossible et qu'enfin, dans le réseau des sinus veineux, même bien injecté, la ligne qui limite la paroi du sinus n'est pas une ligne nette, comme on le constate pour les capillaires artériels.

La paroi des sinus veineux est-elle trouée, percée de stomates ou revêtue

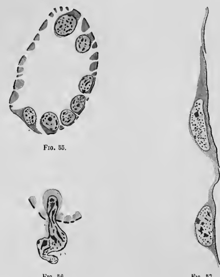


Fig. 55.

Fig. 56.

Fig. 57.

Fig. 55. — Rate de Cobaye. Coupe transversale d'un sinus veineux. Plaque basale des fibres-cellules endothéliales dont l'ensemble forme une membrane discontinue.

Fig. 56. — Rate de Cobaye. Coupe transversale d'un sinus. Un point de la paroi montrant un leucocyte qui pénètre dans la lumière du sinus en écartant deux fibres-cellules endothéliales.

Fig. 57. — Rate de cobaye. Coupe longitudinale de la paroi d'un sinus montrant les fibres cellules endothéliales avec leur plaque basale.

d'une membrane continue, comme l'admettent von Ebner et Schumacher? C'est ce qu'on discute. En dehors de la membrane de von Ebner sont les fibres circulaires décrites par Henle sur la nature desquelles on ne s'entend pas. Enfin, en dedans, sont des cellules très longues, allongées suivant l'axe du vaisseau, qu'on s'accorde à considérer comme représentant les cellules endothéliales vasculaires. Ces

cellules sont les éléments les plus caractéristiques et les mieux connus de la paroi; mais la manière dont elles sont disposées et maintenues, est en discussion.

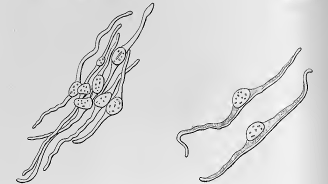


Fig. 58. Fig. 59.

Fig. 58. — Rate d'Homme. Dissociation dans l'alcool au tiers. Groupe de fibres-cellules endothéliales des sinus veineux. La face interne des cellules est tournée du côté de l'observateur.
Fig. 59. — Même préparation. Deux cellules isolées, vues de profil et montrant la plaque basale.

Isolées par dissociation, ces cellules apparaissent comme des éléments très allongés, présentant à la partie moyenne un gros noyau ovalaire et saillant. Mais

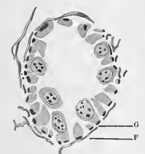


Fig. 60. — Rate d'Homme. Coupe transversale d'un sinus; F, fibre circulaire; C, fibre-cellule endothéliale coupée au niveau du noyau et montrant la plaque basale colorée électivement.

le protoplasma de la fibre-cellule n'est pas homogène, comme on l'avait cru jusqu ici. Il présente au niveau du bord externe ou adhérent une bande diffé-

renciée, homogène et réfringente. Cette sorte de strie bordante, semelle ou plaque basale, peut être colorée sur les cellules dissociées. Elle peut être mise en évidence sur les coupes de la rate du Cobaye, du Lapin, de l'Homme, du Rat, après fixation par le liquide de Flemming et coloration par le violet de gentiane, l'hématoxyline au fer, la méthode de Benda, la méthode d'Altmann, etc. Sur les coupes transversales d'un sinus, elle forme, à la base des fibres-cellules, une ligne brisée

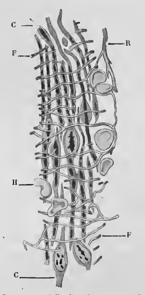


Fig. 61. — Rate d'Homme. Coupe tangentielle d'un sinus montrant la constitution de la paroi du vaisseau, la face extérieure tournée du côté de l'observateur; F, F, fibres circulaires, en continuité avec les fibres du réticulum R,; C, fibres-cellules endothéliales avec la plaque basale colorée d'une manière plus intense. H, hématies.

dont chaque trait correspond à une cellule. Cette ligne brisée correspond vraisemblablement à la membrane décrite par von Ebner et par Schumacher.

Les fibres circulaires de Henle sur lesquelles s'appuient les fibres-cellules n'ont pas les réactions du tissu élastique ; on ne peut les considérer comme des fibres élastiques ; leurs réactions sont intermédiaires à celles de la strie bordante ou plaque basale et à celles des fibres du réticulum. Par certaines méthodes on peut les colorer en une teinte différente de celle de la plaque basale. Par l'acide

osmique après l'action de l'émétique on peut les colorer électivement en noir, alors que le tissu élastique reste incolore.

Les sinus veineux, tout au moins, dans les objets étudiés, et avec les méthodes connues, ne présentent donc pas de membrane continue. La membrane décrite par von Ebner n'est pas une membrane et correspond à un organe particulier de la fibre-cellule endothéliale. Les cellules endothéliales s'appliquent directement sur les fibres-circulaires de Henle, elles-mêmes en relation étroite avec le réticulum. Chaque fibre-cellule endothéliale présente, au niveau de son bord externe, un organe différencié, sorte de semelle, strie bordante ou plaque basale qu'on peut colorer électivement. Cette plaque peut être comparée, jusqu'à un certain point, au plateau des cellules endothéliales ordinaires, mais ici, cette portion différenciée de la cellule est située du côté externe et sert d'organe de fixation. Les fibres de Henle ne sont pas des fibres élastiques; elles sont étroitement accolées aux cellules endothéliales; elle représentent, si l'on veut, la membrane du sinus; le réticulum s'appuie sur elles et se continue directement avec elles.

Il résulte donc de ces observations que la paroi des sinus est criblée de solutions de continuité étroites et régulières limitées chacune par deux fibres circulaires et par deux fibres-cellules. La paroi des sinus veineux est donc, si l'on veut, régulière et ininterrompue, mais elle ressemble à un crible ou à un tamis.

Au moment où MM. Jolly et Chevallier montraient à la Société de Biologie leurs préparations et publiaient leurs observations, paraissait un travail de Mangubi-Kudrjavtzewa dans lequel la strie basale est parfaitement représentée et décrite. L'existence de la strie ou plaque basale est également reconnue dans le travail postérieur de Mollier.

Terminaisons artérielles de la rate.

Le mode de terminaison des artères dans la rate est une question plus mystérieuse encore que celle de la structure des sinus veineux. En réalité, ce mode de terminaison est absolument inconnu. L'existence constante de fuites à ce niveau dans les injections a fait supposer que les artères s'ouvrent dans les espaces du réticulum de la pulpe, ou bien qu'il existe là des solutions de continuité; certains auteurs soutiennent, au contraire, l'idée d'un abouchement direct dans les sinus veineux.

Chez les Oiseaux (Poule, Canard) les injections vasculaires montrent que les artères se terminent par des arborisations très régulières. Ces injections montrent souvent un fait remarquable : dans certains territoires vasculaires, les divisions artérielles sont absolument remplies jusque dans les branches les plus fines, mais l'injection s'arrête brusquement à la limite du réseau artériel, sans qu'il y ait ni fuite ni réplétion du système veineux. Or, on sait depuis longtemps que les terminaisons artérielles de la rate présentent un épaississement singulier

de leur paroi qui a été signalé pour la première fois par Schweigger-Seide, en 1863. M. Jolly montre que cette disposition est particulièrement accentuée chez certains Oiseaux, où il s'agit d'un véritable organe fusiforme ou olivaire. A ce niveau, la lumière vasculaire est d'une exiguïté extrême et ne laisse passer qu'un seul globule rouge à la fois. A l'extrémité distale du renflement, l'épaisse paroi s'arrête assez brusquement et le vaisseau se continue avec un capillaire étroit et régulier dont la paroi n'apparaît formée que par une couche de cellules endothéliales; c'est le capillaire terminal artériel qu'on voit s'ouvrir dans des



Fig. 62. — Rate de Sansonnet. Bouquet artériel terminal montrant les épaisses gaines placées à l'extrémité des artères.

espaces remplis de sang (veines d'origine ou espaces de la pulpe). Ces gaines épaisses de la terminaison artérielle sont constituées, non par un tissu lymphoïde, mais par un tissu conjonctif formé de cellules irrégulières contenues dans une trame fibrillaire très solide. Une mince couche de tissu conjonctif sépare la housse de l'endothélium vasculaire. La housse ne représente donc pas une formation endothéliale; elle ne continue pas non plus l'intima des artères; elle se rattache plutôt à la gaine lymphoïde, mais les cellules qui la forment sont des cellules mésenchymateuses ayant subi une différenciation spéciale; elles sont distinctes des cellules lymphoïdes.

Dans la rate des Oiseaux, le tissu lymphoïde qui accompagne les artères n'a pas du tout la même disposition que chez les Mammifères. Il forme un réseau, très

net chez certaines espèces, et qui, dans d'autres, est rompu en amas. Dans ce dernier cas, les organes terminaux artériels se trouvent toujours à la périphérie de l'amas lymphoïde. La disposition est très nette chez beaucoup d'espèces. Le nodule lymphoïde a donc la signification d'un corpuscule de Malpighi à la périphérie duquel se trouvent les vaisseaux à housse. Les follicules secondaires (centres germinatifs) se trouvent en général au voisinage de l'artère, souvent sur un point de bifurcation.

La présence de ces organes artériels terminaux est en rapport avec les résultats singuliers qu'on obtient dans certaines injections et rappelés plus haut. Ces organes sont, en somme, des sortes de bagues, placées à l'extrémité du vaisseau artériel, à l'endroit où il est le plus faible et qui renforcent sa paroi comme les frettes d'un canon. Ils la renforcent et jouent le rôle d'un rétrécissement inextensible. L'effet de cette disposition sera la même que celui d'un rétrécissement permanent, non modifiable par les changements de pression. Le résultat est facile à déduire : ce sera une élévation de pression en amont, une diminution progressive de pression dans le cours du segment rétréci, et surtout une diminution de pression en aval avec une diminution de débit. Cette conséquence fait naître immédiatement l'idée que ces épaississements localisés à la terminaison de l'artère protègent le système veineux, fragile à ses origines, contre l'exagération de la pression, contre les coups de pression, régularise le débit artériel, empêche l'encombrement et la dilacération de la pulpe et provoque aussi une stase dans le système veineux, stase peut-être favorable aux élaborations qui se passent dans la rate.

Mais alors, pourquoi ces gaines, si épaisses chez certaines espèces, sont-elles, au contraire, si peu marquées chez d'autres, comme chez beaucoup de Mammifères, Homme, Lapin, Cobaye? C'est que, comme on l'a montré plus haut, la paroi des sinus veineux est chez ces Animaux, criblée de solutions de continuité. Ces orifices jouent un rôle analogue à celui des rétrécissements artériels inextensibles. Ils sont, pour le système veineux de la pulpe, une sorte de soupape de sûreté. Ainsi, suivant les espèces animales, la protection de la paroi veineuse, fragile à ses origines, serait assurée par des dispositions structurales différentes : tantôt par un rétrécissement terminal inextensible des artères, tantôt par des trous de la paroi veineuse, tantôt par les deux à la fois. Cette manière de voir, suggérée tout naturellement par les faits observés, jette quelque lumière sur la circulation de la rate.

CHAPITRE XIV

RECHERCHES SUR LES ORGANES LYMPHO-ÉPITHÉLIAUX

Sur les premières phases du développement de la bourse de Fabricius. *C. R. de la Société de Biologie*, 3 décembre 1910, t. LXIX, p. 493. — Histogénèse des follicules de la bourse de Fabricius. *C. R. de la Société de Biologie*, 18 mars 1911, t. LXX, p. 422. — Sur la fonction hématopoiétique de la bourse de Fabricius. *C. R. de la Société de Biologie*, 1er avril 1911, t. LXX, p. 498. — Sur l'involution de la bourse de Fabricius. *C. R. de la Société de Biologie*, 8 avril 1911, t. LXX, p. 564. — La bourse de Fabricius et les organes lympho-épithéliaux. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, treizième réunion, avril 1911, p. 164. — Sur les modifications de poids des organes lymphoïdes à la suite du jeûne. (En collaboration avec M. LEVIN.) *C. R. de la Société de Biologie*, 28 octobre 1911, t. LXXI, p. 320. — Sur les modifications histologiques de la bourse de Fabricius à la suite du jeûne. *C. R. de la Société de Biologie*, 28 octobre 1911, t. LXXI, p. 323. — Sur les modifications histologiques du thymus à la suite du jeûne. (En collaboration avec M. LEVIN.) *C. R. de la Société de Biologie*, 4 novembre 1911, t. LXXI, p. 374.

Au moment où M. Jolly a commencé ses recherches, la question de l'histogénèse du thymus était l'objet de nombreuses discussions. Le problème ici consiste à expliquer comment un organe lymphoïde a pu succéder à un organe épithélial et comment s'est faite cette transformation. Les uns admettent que les cellules épithéliales se sont transformées directement en cellules lymphoïdes, les autres que les cellules lymphoïdes, venues du parenchyme voisin, se sont progressivement substituées aux cellules épithéliales. Quant aux corpuscules de Hassall, ils représenteraient, pour la majorité des auteurs, les restes de l'ébauche épithéliale; mais d'autres histologistes soutiennent encore leur origine conjonctive et vasculaire.

Pour résoudre le problème, M. Jolly s'est adressé à un organe particulier, connu depuis longtemps, mais qui a été peu étudié, et dans lequel les rapports qui existent entre le tissu épithélial et le tissu lymphoïde ressemblent beaucoup, par certains côtés, à ceux qu'on voit dans le thymus.

Chez les Oiseaux, on trouve à la face dorsale de l'intestin terminal, dans sa dernière portion, une vésicule à parois épaisses, dont la cavité s'ouvre dans le cloaque : c'est la bourse de Fabricius, organe transitoire qui, après avoir atteint son complet développement chez l'individu encore jeune, subit une atrophie progressive et disparaît.

La signification de cet organe est encore absolument inconnue. Sans parler de toutes les opinions qui ont été émises à son sujet par les anciens anatomistes, on peut dire que la tendance des travaux modernes est de comparer la bourse aux organes lymphoïdes. Les épaisses parois de la bourse de Fabricius contiennent, en effet, de nombreuses formations globuleuses, serrées les unes contre les autres et qui ressemblent aux follicules clos de l'intestin.

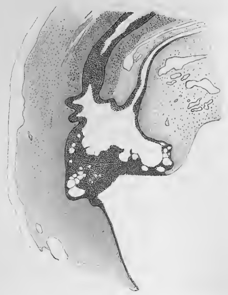


Fig. 63. — Embryon de Canard du septième jour. Ebauche de la bourse de Fabricius formée par l'extrémité caudale de la masse épithéliale qui comble la plus grande partie du cloaque. Celui-ci se continue en arrière avec l'intestin terminal, en avant, avec le prolongement allantoïdien.

Depuis que Leydig a fait cette comparaison, certains auteurs, comme Stieda, comme Retterer, ont vu dans la bourse un organe lymphoïde. Wenckebach conclut, au contraire, de son important travail, que les follicules de la bourse et les follicules lymphatiques du tube digestif sont des formations absolument différentes.

En réalité, la question qui se pose ici est celle de la nature et de l'origine

du tissu lymphoïde et de ses rapports avec les autres tissus. Au point de vue de l'anatomie comparée, l'étude de la bourse de Fabricius soulève déjà des problèmes intéressants; mais, pour l'histologiste, elle est surtout un objet d'étude précieux dans lequel certains points de l'évolution du tissu lymphoïde peuvent être suivis avec plus de facilité que dans d'autres organes.

M. Jolly confirme d'abord, chez le Canard, le Poulet et le Pigeon, les résultats obtenus par Wenckebach sur les premières phases du développement de cet organe. L'épithélium endodermique qui tapisse la cavité du cloaque subit



Fig. 64. — Embryon de Canard du onzième jour. Ebauche de la bourse de Fabricius plus développée. Son sommet est encore dirigé vers l'extrémité caudale, et représente, en cette situation, l'intestin post-anal. C'est à partir de ce moment que la bourse subit un relèvement graduel mais très rapide.

chez l'embryon de Poulet du cinquième jour, chez l'embryon de Canard du sixième jour une prolifération considérable qui transforme presque toute cette cavité en une masse épithéliale pleine. C'est aux dépens de la partie postérieure de cette masse épithéliale que se forme la première ébauche de la bourse de Fabricius. La bourse de Fabricius est d'origine endodermique. Si certains auteurs, comme Retterer, ont soutenu son origine ectodermique, cela tient à ce que la communication de la bourse avec l'invagination anale ectodermique se fait de bonne heure, avant l'ouverture définitive du cloaque et qu'à ce moment,

la cavité de la bourse est exactement dans le prolongement de l'invagination anale ectodermique. L'orientation primitive de l'ébauche de la bourse, le point où cette ébauche apparaît suggèrent l'idée que la bourse de Fabricius représente, chez les Oiseaux, un vestige de l'intestin post-anal qui, par suite d'influences mécaniques secondaires (formation du tubercule génital, détorsion de l'embryon, etc.), subit un relèvement progressif. Du tissu lymphoïde s'y formerait ensuite, comme dans les cæcums, comme dans le diverticule vitellin, comme dans les diverticules branchiaux donnant naissance aux ébauches thymiques.

Au neuvième jour de l'incubation, la bourse de Fabricius du Poulet



Fig. 65. — Embryon de *Poulet* du 14e jour de l'incubation. Coupe transversale de la bourse de Fabricius. Apparition des bourgeons épithéliaux.

constitue déjà un organe creux piriforme dont le sommet arrondi se dirige vers la tête et dont les parois intérieures sont lisses. C'est au dixième jour qu'on commence à voir apparaître des plis longitudinaux faisant saillie dans la cavité de l'organe. Des plis secondaires se forment ensuite, du douzième au quatorzième jour.

C'est alors qu'apparaissent les follicules. Ceux-ci se développent avec une grande activité dans le tissu conjonctif des plis et, au moment de l'éclosion, ils sont nombreux, serrés les uns contre les autres, déformés par pression réciproque. Ils sont au contact direct de l'épithélium, qui se modifie un peu à leur niveau : les cellules y sont moins serrées.

Le follicule est formé de deux parties : une partie périphérique, la substance

corticale, une partie centrale, plus claire, la substance médullaire. La substance médullaire semble se continuer directement avec l'épithélium. La substance corticale n'est séparée du tissu mésenchymateux qui l'entoure par aucune limite nette. Certaines méthodes, au contraire, montrent que le tissu conjonctif est épaissi à la limite des deux substances, médullaire et corticale, et que la ligne qui les sépare se continue avec la basale de l'épithélium qui recouvre la cavité de la bourse. On ne distingue nettement aucun réticulum conjonctif dans la substance médullaire et surtout aucun vaisseau. La substance corticale possède, au contraire, un réticulum conjonctif et un réseau vasculaire, très rapproché de la substance médullaire, situé presque à la limite des deux substances.



Fig. 66. — Embryon de *Poulet* du 18e jour. Bourse de Fabricius. Bourgeon épithélial envahi par les lymphocytes.

Comme l'a montré Bornhaupt en 1867, la première apparition des follicules chez l'embryon du Poulet est marquée par des bourgeons épithéliaux partis de l'épithélium de revêtement. La manière dont ces bourgeons épithéliaux se transforment en follicules lymphoïdes a été diversement comprise. Pour Retterer (1885), les cellules épithéliales du nodule primitif se transforment directement en petites cellules lymphoïdes. Gallen, Stieda, Wenckebach et Schumacher soutiennent que le bourgeon épithélial primitif forme seulement la substance médullaire. Pour Wenckebach, les petites cellules lymphoïdes de la substance médullaire dérivent directement du bourgeon épithélial aussi bien que les cellules plus claires à protoplasma large et ramifié qui forment la trame de ce tissu. Il n'y a, à aucun moment, de pénétration entre les deux substances, l'une purement épithéliale, l'autre purement mésenchymateuse. Cette conception amène Wenckebach à conclure que les follicules de la bourse de Fabricius ne

sont en rien comparables aux follicules clos de l'intestin; ce sont des formations absolument différentes.

Dès le douzième jour de l'incubation chez le Poulet, on observe, dans le



Fig. 67. — Pigeon : jour de l'éclosion. Bourse de Fabricius, coupe sagittale; I, intestin terminal; C, cloaque; B, vestiges du bouchon épithélial oblitérant encore l'ouverture du cloaque.

mésenchyme sous-épithélial, de nombreuses cellules amiboïdes qui paraissent formées directement sur place aux dépens des cellules mésenchymateuses étoilées. Elles sont particulièrement accumulées au voisinage des bourgeons épithéliaux. On les voit pénétrer de bonne heure au milieu des cellules épithé-



Fig. 68. Fig. 69.

Fig. 68. — *Canard* ♂ âgé de huit mois et demi. Bourse de Fabricius. Follicule en voie d'involution. On voit très nettement la constitution de la substance médullaire formée par un réticulum épithélial soutenant des lymphocytes et limitée par une zone bordante très régulière qui se continue avec les cellules du revêtement de la cavité de l'organe. Remarquer la manière dont les cellules du réticulum reconstituent progressivement un épithélium régulier.

Fig. 69. — *Canard* ♂ âgé de huit mois et demi. Même préparation que figure 2. Grossissement un peu plus fort. Follicule à un stade plus avancé de l'atrophie. La substance corticale est réduite à un petit nodule lymphoïde au contact du fond de la substance médullaire. Celle-ci ne contient plus de lymphocytes. Les cellules du réticulum se sont rapprochées et ont reconstitué un épithélium. La substance médullaire n'est plus qu'un bourgeon épithélial en continuité directe avec l'épithélium de revêtement; une basale très épaissie la sépare du nodule lymphoïde qui constitue le seul vestige de la substance corticale. Les figures 1 et 2 donnent une idée fort nette de la constitution du follicule.

liales. Certaines sont encore dans le tissu conjonctif, mais allongées vers le bourgeon épithélial; d'autres l'ont déjà atteint et sont en train de pénétrer : on les voit étranglées par la membrane basale; d'autres enfin, reconnaissables à leur protoplasma basophile, aux contours lobulés de leur cytoplasme, sont déjà arrivées au milieu des cellules épithéliales. De ces dernières, une partie dégénère, le noyau s'atrophie, le plus souvent sans présenter de véritable pycnose; le protoplasma s'effrite, des vacuoles apparaissent dans d'autres cellules.

Le plus grand nombre des cellules épithéliales subsiste pourtant. Les plus extérieures forment, du côté de la basale, une bordure de cellules cubiques, souvent très régulière. Les autres se transforment en cellules étoilées, anastomosées par leurs prolongements et constituent là un tissu qui a quelques rapports avec le tissu muqueux épithélial de l'organe adamantin. Il en est enfin que la liquéfaction du ciment intercellulaire libère de leurs attaches aux cellules voisines et qui prennent un aspect globuleux. Ces dernières pourraient être comptées par les partisans de l'origine épithéliale du tissu lymphoïde en faveur de leur théorie; il est peu probable pourtant qu'elles se soient transformées en cellules lymphoïdes, car au moment de l'involution, elles reprennent leur place au milieu des cellules épithéliales caractéristiques.

Les cellules épithéliales ne sont donc pas transformées en cellules lymphoïdes; elles n'ont pas disparu non plus; elles se sont prêtées à l'envahissement du nodule par les cellules lymphoïdes mobiles. Les deux tissus se sont adaptés l'un à l'autre; cellules épithéliales et cellules lymphoïdes continuent à se multiplier par karyokinèse.

Ce bourgeon épithélial, rapidement envahi par des cellules lymphoïdes, constitue seulement la portion centrale, médullaire, du follicule définitif. Vers les derniers jours de l'incubation, le mésenchyme au contact de la basale s'épaissit, prend un aspect lymphoïde et vascularisé. C'est la substance corticale, formée entièrement par le mésenchyme.

Les lymphocytes de la substances médullaire, supportés par une charpente épithéliale réticulée, se multiplient avec activité. De plus, la bourse de Fabricius, tout au moins chez le Poulet, est capable de fonctionner pendant la période embryonnaire, comme une moelle osseuse. Du dixième au vingt et unième jour de l'incubation, et pendant les premiers jours de la vie extraovulaire, le tissu conjonctif de la bourse est un lieu de formation de globules rouges et de leucocytes granuleux. On y voit, en effet, toutes les formes de passage entre une cellule lymphoïde à protoplasma homogène et des cellules analogues aux myélocytes granuleux; tous ces éléments montrent des mitoses.

Involution physiologique de la bourse de Fabricius.

La bourse de Fabricius est un organe transitoire. On le savait avant les recherches de M. Jolly, mais on ignorait ce qui se passe au cours de cette atrophie. Par comparaison avec le thymus, on peut appeler involution de la bourse l'ensemble des phénomènes régressifs et atrophiques qui précèdent la disparition de cet organe. L'étude de ces phénomènes donne de précieux renseignements sur la structure des follicules. Cette involution physiologique consiste essentiellement dans la disparition graduelle des lymphocytes. De nombreux lymphocytes, aussi bien dans la substance corticale que dans la substance médullaire présentent des phénomènes de pycnose; la substance corticale diminue d'épaisseur. Les cellules épithéliales de la substance médullaire échappent au contraire presque



Fig. 70. — Appendice du *Lapin*. Modifications de l'épithélium à la surface du tissu lymphoïde.

entièrement à cette destruction. Par suite, le réticulum épithélial et la zone bordante apparaissent avec une grande netteté.

Le follicule prend alors un aspect caractéristique : le centre est formé par un nodule épithélial en continuité directe avec le revêtement épithélial de la cavité de la bourse. Cette continuité se voit avec la plus grande facilité. Ce nodule épithélial est encore entouré d'une mince zone lymphoïde. A l'intérieur de la substance médullaire, les cellules épithéliales présentent encore l'aspect étoilé anastomosé; elles contiennent des restes de noyaux de lymphocytes qu'elles ont phagocytés. Peu à peu, les prolongements se raccourcissent, les corps cellulaires se rapprochent; les cellules reconstituent un bourgeon épithélial absolument pur, qui diminue progressivement de hauteur.

Les phénomènes histologiques les plus importants de cette involution consistent donc essentiellement dans la disparition graduelle des lymphocytes, dans la réapparition de la structure primitive du follicule formé par la juxtaposition d'un bourgeon épithélial et d'un nodule lymphoïde. L'étude de l'involution confirme ainsi d'une manière frappante l'interprétation que M. Jolly a donnée de l'histogénèse du follicule.

La sclérose part du sommet de l'organe et progresse vers le cloaque; elle transforme la bourse en un petit corps dur, cylindrique, à sommet conique et effilé. Dans ce tissu fibreux, on trouve des nodules lymphoïdes disséminés qui ne paraissent plus avoir de rapports avec une cavité épithéliale. Celle-ci disparaît. Les follicules conservés et isolés au milieu du tissu fibreux peuvent se transformer en petits kystes limités par un revêtement épithélial; contre le kyste, on voit appliqué en forme de croissant un nodule lymphoïde qui représente le reste de la substance corticale.

Dans certains cas, comme chez le pigeon, on voit apparaître dans le follicule en régression, de nombreux leucocytes à noyau polymorphe et à granulations acidophiles, qui se chargent de débris de lymphocytes. Enfin, le tissu de la bourse peut subir, en partie ou en totalité, la nécrose; le séquestre subit la transformation caséeuse.

Conception des organes lympho-épithéliaux.

L'étude de l'évolution des follicules de la bourse de Fabricius se rattache à l'histoire des relations du tissu lymphoïde et du tissu épithélial endodermique. Réduite à ses faits les plus simples, cette évolution consiste dans la formation d'un épaississement du revêtement épithélial, bientôt envahi par des lymphocytes. Dans ce nodule, les cellules épithéliales forment la trame, le support du tissu lymphoïde. Le tissu du follicule n'est donc pas un tissu lymphoïde, mais un *tissu lympho-épithélial*. Un terme analogue, celui de lymphothélial a déjà été appliqué au tissu du thymus par Ver Eecke, qui a considéré que, dans le thymus, les deux tissus, lymphoïde et épithélial subsistaient. Depuis, Hammar a montré qu'au cours du développement et au cours de l'involution, on pouvait observer le tissu épithélial persistant sous forme d'un réticulum et constituant la charpente du thymus. Cette manière de voir est absolument comparable à celle qui vient d'être exposée à propos des follicules de la bourse de Fabricius, et il semble que les faits apportés par M. Jolly sont un argument précieux en faveur de l'opinion de ceux qui regardent le thymus comme un organe épithélial secondairement envahi par des lymphocytes migrateurs, et dans lequel les éléments épithéliaux, adaptés à cet envahissement, ont persisté en grande partie. Les faits sont plus frappants et plus nets dans la bourse de Fabricius parce qu'ici, contrairement à ce qui se passe dans le thymus, le bourgeon épithélial reste en continuité avec le revêtement qui lui a donné naissance, tandis que, dans le thymus, l'ébauche épithéliale primitive se sépare de sa matrice et subit des remaniements considérables.

Le thymus et la bourse de Fabricius ne sont pas les seuls organes dans lesquels peuvent se voir les relations entre un épithélium endodermique et un tissu lymphoïde mésenchymateux. Au niveau des organes lymphoïdes de l'intestin, on voit les lymphocytes pénétrer dans l'épithélium et y former des sortes de nids ou d'alvéoles; les cellules épithéliales se modifient, s'amincissent;

elles s'adaptent à cet envahissement. Ces phénomènes se voient mieux encore au niveau de l'amygdale où le revêtement épithélial épaissi est découpé par les lymphocytes qui l'envahissent et arrive à former un véritable réticulum, moins délicat que celui de la bourse de Fabricius, mais déjà très compliqué, et contenant dans ses mailles les lymphocytes qui y ont pénétré. De pareilles relations se voient aussi dans les follicules lymphoïdes qui sont en contact avec les glandes muqueuses de la portion antérieure du tube digestif, particulièrement chez les Oiseaux. Enfin, le thymus des poissons téléostéens, tel qu'il a été décrit par Hammar, nous montre encore des rapports assez simples entre un revêtement épithélial endodermique et un tissu lymphoïde formé dans le mésenchyme voisin.

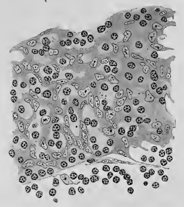


Fig. 71. — Amygdale du *Lapin*. Modifications de l'épithélium à la surface du tissu lymphoïde.

A côté des organes purement lymphoïdes, formés dans le mésenchyme sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, comme les ganglions, et dont les ganglions lymphatiques *tubulés* des anatides nous donnent l'image la plus simple et la plus expressive, ou sur le trajet des vaisseaux sanguins, comme la rate, par exemple, il faut donc faire une place spéciale à une série d'organes résultant des relations réciproques d'un épithélium et d'un mésenchyme qui d'abord accolés se pénètrent et s'adaptent l'un à l'autre d'une manière plus ou moins compliquée. En partant de la plaque de Peyer et des diverses formations lymphoïdes du tube digestif, on trouve ainsi une série d'organes de complication croissante, d'abord dans les amygdales, puis dans les plaques thymiques des Téléostéens, puis dans la bourse de Fabricius des Oiseaux, enfin dans le thymus, dans lequel la séparation complète

de l'ébauche épithéliale et ses remaniements ont donné lieu aux rapports les plus compliqués entre le tissu épithélial et le mésenchyme.

Ce qui, dans l'histoire de ces relations paraît le plus important, c'est que, comme on le voit bien dans l'involution de la bourse de Fabricius, les deux tissus associés conservent dans cette union leurs propriétés distinctes. Une pareille

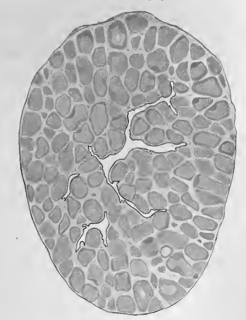


Fig. 72. — Pigeon de deux mois, témoin. Coupe transversale de la bourse de Fabricius. Poids de la bourse : 62 centigrammes.

association n'est point le fait du hasard et elle doit avoir des conséquences physiologiques.

Influence du jeûne sur les organes lymphoïdes et lympho-épithéliaux.

L'existence d'un petit thymus chez les individus mal nourris ou en état de dénutrition à la suite des maladies a été signalée depuis longtemps par les

cliniciens. Mais le thymus étant un organe transitoire, c'est seulement la connaissance de son involution normale qui a permis d'apporter à cet ordre de recherches un peu de précision. Les expériences de Hammar (1905) et surtout celles de son élève Jonson (1909) nous ont appris que, chez le Lapin, le jeûne prolongé produit une atrophie considérable du thymus.

M. Jolly montre avec M. Levin, que chez les Oiseaux (Pigeon, Poulet, Canard), le jeûne aigu prolongé pendant huit jours produit une atrophie considérable des différents organes lymphoïdes.

L'atrophie s'apprécie par la diminution de poids et par l'analyse histologique. La diminution de poids était évaluée à l'aide d'Animaux témoins. Ainsi,

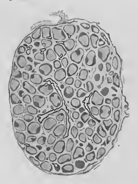


Fig. 73. — Pigeon à jeun appartenant à la même paire que le témoin figure 72. Coupe transversale de la bourse de Fabricius. Poids de la bourse : 15 centigrammes. Atrophie des follicules. Disparition des lymphocytes. Les deux organes, du témoin et du jeûneur, sont figurés au même grossissement.

chez le Pigeon, à la suite d'un jeûne aigu prolongé huit jours, tandis que le poids du corps avait diminué de 30 p. 100, celui du thymus et celui de la bourse de Fabricius avaient diminué chacun de 77 p. 100, et celui de la rate, de 67 p. 100. Cette diminution de poids des organes lymphoïdes produite par le jeûne n'est pas une involution définitive : si, à la suite du jeûne, on redonne de la nourriture aux Animaux, ces organes reprennent leur poids normal. Ainsi quatre Pigeons (deux paires), du même âge, et aussi semblables que possible, sont abandonnés à un jeûne aigu. Après huit jours de jeûne, on en sacrifie deux (un de chaque paire). On redonne la nourriture aux deux autres qui sont sacrifiés huit et quinze jours après. On calcule, chez ces derniers, l'augmentation de poids des organes, d'après les jeûneurs. Or, chez les Animaux renourris, tandis que le poids du corps a augmenté de 28 p. 100 et celui du gésier, de

9 p. 100, le poids de la rate a augmenté de 53 p. 100, celui de la bourse de Fabricius, de 102 p. 100, celui du thymus, de 246 p. 100.

Chez le jeune Cobaye, le jeûne produit des effets analogues sur le thymus et sur la rate.

L'analyse histologique montre que cette atrophie remarquable produite par le jeûne dans les organes lymphoïdes consiste dans une diminution des lymphocytes pouvant aller jusqu'à la disparition complète.

Déjà, à la dissection, on peut constater que les parois de la bourse de Fabricius ont diminué d'épaisseur : l'organe est mou, flasque, comme un grain

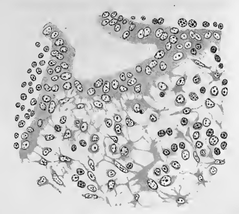


Fig. 74. — Pigeon à jeun. Collet d'un follicule. Substance médullaire dont les lymphocytes ont presque tous disparu. Il reste un réticulum épithélial en rapport de continuité avec l'épithélium qui revêt la cavité de l'organe.

de raisin qu'on aurait exprimé. Au microscope, on voit que les modifications portent sur les follicules : ils sont très diminués de volume, ce qui est surtout dû à l'atrophie de la substance corticale, atrophie pouvant aller jusqu'à la disparition. Les lymphocytes y sont infiniment moins nombreux ; ils ont quelquefois presque disparu. Beaucoup présentent des phénomènes de dégénérescence nucléaire. La substance médullaire est modifiée aussi ; les lymphocytes y diminuent de nombre et disparaissent, de sorte que la trame épithéliale qui les supporte est rendue plus apparente. La zone bordante épithéliale qui limite la substance médullaire est très visible. Les cellules épithéliales qui forment le réticulum du bourgeon médullaire se rapprochent ; les mailles de la trame diminuent au fur et à mesure que les lymphocytes disparaissent.

Ceux qui restent sont souvent accumulés en amas remplissant des espaces formés par l'écartement des cellules épithéliales. Ces dernières absorbent les débris de lymphocytes; elles contiennent souvent des globules graisseux refoulant le noyau.

Les modifications histologiques consistent donc essentiellement en une disparition graduelle des lymphocytes avec conservation du bourgeon épithélial qui forme la trame de la substance médullaire. Cette involution rappelle celle qui est due à l'âge, mais elle n'est pas définitive. Si on laisse mourir l'animal, elle n'a pas le temps d'aboutir à l'atrophie scléreuse; si on renourrit l'animal, le follicule se repeuple en leucocytes en peu de temps et se reconstitue.



Fig. 75. — Pigeon à jeun. Même préparation que figure 74. Follicule complètement involué et transformé en un bourgeon épithélial, dont les cellules sont bourrées de vacuoles représentant chacune la place d'une gouttelette graisseuse. La substance corticale a disparu. Le bourgeon épithélial, représentant la trame de la substance médullaire, ne contient plus que trois lymphocytes.

Ces résultats appuient singulièrement la conception donnée par M. Jolly de la bourse de Fabricius et des organes lympho-épithéliaux. Ils sont en faveur de l'origine mésenchymateuse des cellules lymphoïdes de la substance médullaire. Ils permettent de rapprocher du thymus la bourse de Fabricius qui, par son développement, sa structure, son histogénèse et ses réactions, apparaît comme une espèce de thymus cloacal des Oiseaux. Ces expériences montrent, de plus, la possibilité d'atteindre, dans des conditions déterminées et assez simples, dans un organe complexe, un seul tissu, le tissu lymphoïde, au détriment du tissu épithélial respecté, malgré son intrication avec le premier.

Les modifications histologiques du thymus des Oiseaux, observées à la suite du jeûne, rappellent beaucoup celles de la bourse de Fabricius. La diminution de poids et de volume des lobes thymiques est surtout due à la disparition de la substance corticale. La coupe montre une seule substance formée d'amas épithélioïdes disséminés et séparés par du tissu lymphoïde. Cette structure rappelle celle de la substance médullaire des témoins; elle en est distincte cependant, car, d'une part, le tissu lymphoïde intermédiaire à ces amas est plus riche en lymphocytes que celui de la substance médullaire; enfin, tissu lymphoïde



Fig. 76.



Fig. 77.

Fig. 76. — Pigeon de deux mois, témoin. Coupe transversale d'un lobe thymique.

Fig. 77. — Pigeon à jeun, appartenant à la même paire que celui de la figure 76. Coupe transversale d'un lobe thymique.

et amas épithéliaux sont mieux limités, plus distincts les uns des autres dans le thymus du jeûneur que dans la substance médullaire du témoin.

L'intensité de ces lésions est proportionnelle à la durée. Chez les animaux renourris, le thymus reprend sa structure normale; la substance corticale se reforme graduellement; elle existe déjà, mais peu épaisse encore, après huit jours, chez le Pigeon; elle est à peu près normale après quinze jours.

Chez le Cobaye, à la suite du jeûne, les faits sont semblables, avec des différences secondaires qui tiennent à l'objet d'étude et à l'importance des corps concentriques chez cet animal. La formation et l'involution des corpuscules de Hassall, leurs rapports avec le réticulum, leur transformation kystique, la dégénérescence de leurs cellules centrales, s'y suivent avec la plus grande facilité. Les grains colorables par les couleurs basiques contenues dans les cellules du

corpuscule, connus depuis longtemps, identifiés à l'éléidine par quelques auteurs, n'ont pas toutes les réactions de l'éléidine et sont nettement d'origine nucléaire.

Ainsi, le jeûne a surtout pour résultat de raréfier les lymphocytes, de faire disparaître la substance corticale. Il produit aussi une séparation plus nette du tissu épithélial et du tissu lymphoïde. Tandis que dans la substance médullaire du témoin le tissu épithélial et les cellules lymphoïdes sont très mélangés, chez

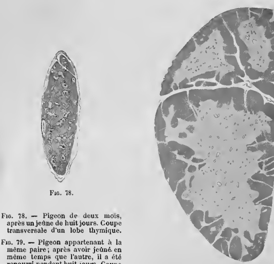


Fig. 78.

Fig. 79.

Fig. 78. — Pigeon de deux mois, après un jeûne de huit jours. Coupe transversale d'un lobe thymique.

Fig. 79. — Pigeon appartenant à la même paire; après avoir jeûné en même temps que l'autre, il a été renourri pendant huit jours. Coupe transversale d'un lobe thymique.

l'animal jeûneur, les cellules de même espèce ont tendance à s'agglutiner, d'où l'importance plus grande des amas épithéliaux et leurs limites plus tranchées.

Le tissu lymphoïde est donc soumis, d'une manière remarquable, aux conditions de la nutrition; il joue peut-être un rôle important dans les échanges organiques, d'une manière qui reste à élucider, soit par certains des matériaux que sa destruction met en liberté, soit par l'action propre des leucocytes vivants qu'il tient en réserve et livre par moment à la circulation.

LISTE DES TRAVAUX PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

1893

1. Épithélioma ulcéré du sein gauche. Fracture spontanée du fémur. Généralisation aux méninges. Épilepsie jacksonienne; mort. Autopsie (en collaboration avec M. du Pasquier). *Société anatomique*, 24 novembre 1893, p. 645.

2. Anévrisme artériel intra-péricardique (en collaboration avec M. du Pasquier). *Société anatomique*, 1er décembre 1893, p. 669.

1895

3. Étude anatomo-pathologique d'un angiome sarcomateux. *Archives de Médecine expérimentale*, 1895, p. 621.

4. Lésions de dysenterie consécutives à la rougeole chez l'enfant (en collaboration avec M. R. Meslay). *Société anatomique*, 24 mai 1895, p. 462, et *Revue mensuelle des maladies de l'Enfance*, 6 août 1895, t. XIII, p. 370.

5. Rates surnuméraires chez l'enfant. *Société anatomique*, 29 novembre 1895, p. 745.

6. Note préliminaire sur la réunion des plaies cutanées chez la Grenouille. *Société anatomique*, 29 novembre 1895, p. 746.

1896

7. Endocardite du cœur droit, rétrécissement pulmonaire et rétrécissement tricuspidien; gangrène pulmonaire. *Société anatomique*, 9 janvier 1896, p. 2.

8. Anomalies rénales : rein unique, duplicité bilatérale des uretères, artères rénales multiples. Rein en fer à cheval à trois hiles. *Société anatomique*, 9 janvier 1896, p. 9.

9. Purpura hémorragique chez un nouveau-né syphilitique. Hémorragies gastro-intestinales. Autopsie : ulcération de l'intestin grêle. *Société anatomique*, 6 mars 1896, p. 180.

10. Éruption syphilitique généralisée survenue chez un ancien paralytique infantile et ayant respecté le membre atrophié. *Société médicale des hôpitaux*, 1er mai 1896, p. 411.

11. Fièvre typhoïde compliquant une tuberculose avancée. Autopsie. *Société anatomique*, 26 juin 1896, p. 457.

12. Sur la numération des différentes variétés de globules blancs du sang. *Archives de médecine expérimentale*, 1er juillet 1896, p. 510.

13. Un cas de myxœdème guéri par l'emploi de la thyroïdine (iodothyrine), observation (en collaboration avec M. P. Marie). *Société médicale des hôpitaux*, 27 novembre 1896, p. 813.

1897

14. Sur le mode de cicatrisation des plaies de la membrane interdigitale de la Grenouille. *Société anatomique*, 9 juillet 1897, p. 605.

15. Action des solutions salées sur les mouvements amiboïdes des globules blancs *in vitro*. *Société de Biologie*, 17 juillet 1897, p. 758.

16. Sur la proportion des différentes variétés de globules blancs dans le sang normal de l'Homme. *Société de Biologie*, 23 octobre 1897, p. 919.

17. Sur le mode de cicatrisation de la membrane interdigitale du Canard. *Société anatomique*, 5 novembre 1897, p. 792.

1898

18. Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la leucémie. *Société de Biologie*, 8 janvier 1898, p. 30.

19. Sur les mouvements amiboïdes et sur le noyau des cellules éosinophiles. *Société de Biologie*, 21 mai 1898, p. 554.

20. Sur la dégénérescence du noyau des cellules lymphathiques *in vitro*. *Société de Biologie*, 25 juin 1898, p. 702.

21. Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différentes variétés de globules blancs. *Archives de médecine expérimentale*, juillet et septembre 1898, p. 546 et 616 et *Thèse de doctorat en médecine*, Paris, 1898.

22. Sur la karyokinèse des cellules granuleuses dans la moelle osseuse des Mammifères adultes. *Société de Biologie*, 26 novembre 1898, p. 1099.

23. Ulcérations tuberculeuses de la langue. *Société anatomique*, 23 décembre 1898, p. 780.

24. Sur la cicatrisation épidermique. *Société anatomique*, 23 décembre 1898, p. 784.

1899

25. Sur les leucocytes granuleux du sang de l'Homme et sur la valeur de l'altération dite surcharge hémoglobique des globules blancs. *Société de Biologie*, 18 février 1899, p. 140.

26. Sur la karyokinèse des cellules granuleuses dans la moelle osseuse de l'Homme. *Société de Biologie*, 22 avril 1899, p. 290.

27. Sur un cas de leucémie aiguë (en collaboration avec M. L. Guinon). *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, juin 1899, t. XVII, p. 262.

1900

28. Recherches sur la division indirecte des cellules lymphatiques granuleuses de la moelle des os. *Archives d'Anatomie microscopique*, t. III, mars 1900, p. 168.

29. Clasmatocytes et mastzellen. *Société de Biologie*, 23 juin 1900, p. 600.

30. Sur la karyokinèse des globules blancs dans la lymphe péritonéale du Rat. *Société de Biologie*, 21 juillet 1900, p. 710.

31. Les globules blancs du sang dans les états morbides. La leucocytose. *Rapport au XIII[e] Congrès interne de médecine.* Paris, août 1900. C. R. section d'Anatomie pathologique, p. 266.

32. Sur les plasmazellen du grand épiploon. *Société de Biologie*, 22 décembre 1900, p. 1104.

1901

33. Cellules plasmatiques, cellules d'Ehrlich et clasmatocytes, *C. R. de l'Association des anatomistes*, 3[e] session, Lyon, 1901, p. 78.

34. Sur quelques points de la morphologie des leucocytes, *Société de Biologie*, 8 juin 1901, p. 613.

35. Sur la réparation du sang dans un cas d'anémie aiguë post-hémorragique. *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1901, p. 499.

36. Le noyau et l'absorption des corps étrangers. *Société de Biologie*, 23 novembre 1901, p. 1006.

37. Examens histologiques du sang au cours d'une ascension en ballon. *Société de Biologie*, 30 novembre 1901, p. 1039.

38. Sur les mouvements des myélocytes. *Société de Biologie*, 7 décembre 1901, p. 1069.

39. Phénomènes histologiques de la réparation du sang chez les Tritons anémiés par un long jeûne. *Société de Biologie*, 28 décembre 1901, p. 1183.

1902

40. Sur la division indirecte des protohémoblastes (érythroblastes) dans le sang du Triton. *Société de Biologie*, 18 janvier 1902, p. 68.

41. Sur quelques points de l'étude des globules blancs dans la leucémie, à propos de la fixation du sang. *Archives de Médecine expérimentale*, janvier 1902, p. 73.

42. Sur la division indirecte des globules sanguins observée à l'état vivant. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 4[e] session, Montpellier, avril 1902, p. 79.

43. Influences mécaniques modifiant le plan de segmentation des globules sanguins pendant la division indirecte. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 4[e] session, Montpellier, avril 1902, p. 83.

44. Sur les mouvements des lymphocytes. *Société de Biologie*, 7 juin 1902, p. 661.

45. Histologie pathologique du sang. In *Manuel d'Histologie pathologique* de Cornil et Ranvier, 3[e] édition, Paris, 1902, t. II, p. 478-580.

46. Sur les formes dites régressives des leucocytes du sang. *Société de Biologie*, 8 novembre 1902, p. 1192.

47. L'évolution des cellules sanguines comparée à l'évolution et à la différenciation des cellules épithéliales. *Société de Biologie*, 22 novembre 1902, p. 1295.

48. Sur la durée des phases de la division indirecte. *Société de Biologie*, 29 novembre 1902, p. 1338.

49. Influence de la chaleur sur la durée de la division cellulaire. *Société de Biologie*, 6 décembre 1902, p. 1396.

1903

50. Sur les mouvements des lymphocytes. *Archives de médecine, exp.*, janvier 1903, p. 54.

51. Influence du froid sur la durée de la division cellulaire. *Société de Biologie*, 7 février 1903, p. 193.

52. Origine nucléaire des paranucléi des globules sanguins du Triton. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, 5e session, Liége, 1903, p. 115.

53. Action de la chaleur sur le développement. Floraison d'automne déterminée par un incendie. *Société de Biologie*, 24 octobre 1903, p. 1192.

54. Sur la durée de la vie et de la multiplication des cellules animales en dehors de l'organisme. *Société de Biologie*, 7 novembre 1903, p. 1266.

55. Influence de la chaleur sur la régénération du sang et sur la division des globules sanguins chez le Triton et le Lézard. *Société de Biologie*, 21 novembre 1903, p. 1411.

56. Sur une forme d'anémie infantile (un cas de chlorose du jeune âge) (en collaboration avec M. J. Hallé). *Archives de médecine des enfants*, novembre 1903, p. 664.

1904

57. Influence de la température sur la durée des phases de la division indirecte. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, 8 février, t. I, p. 387.

58. Recherches expérimentales sur la division indirecte des globules rouges. *Archives d'Anatomie microscopique*, t. VI, avril 1904, p. 455-632, pl. 17-20 et 45 fig. dans le texte.

59. Examens de sang au cours d'une ascension en ballon (en collaboration avec M. Victor Henri). *Société de Biologie*, 23 juillet 1904, t. II, p. 191.

60. Sur la forme des globules rouges. *Société de Biologie*, 5 novembre 1904, t. II, p. 339.

1905

61. Les leucocytes du sang chez les embryons des Mammifères (en collaboration avec M. Acuna). *Archives d'Anatomie microscopique*, t. VII, fasc. 2, janvier 1905, p. 257.

62. Sur la forme des globules rouges des Mammifères. *Société de Biologie*, 18 mars 1905, t. LVIII, p. 481.

63. Sur la formation des globules rouges des Mammifères. *Société de Biologie*, 25 mars 1905, t. LVIII, p. 528.

64. Sur l'évolution des globules rouges dans le sang des embryons des Mammifères. *Société de Biologie*, 1er avril 1905, t. LVIII, p. 593.

65. Masse totale du sang chez le Rat blanc (en collaboration avec M. Stini). *Société de Biologie*, 20 mai 1905, t. LVIII, p. 835.

66. Rapport sur l'ascension scientifique du 7 juin 1905. *L'Aérophile*, 1905.

67. Sur les modifications histologiques du sang après les hémorragies (en collaboration avec M. Stini). *Société de Biologie*, 22 juillet 1905, t. LIX, p. 207.

68. Sur la formation des globules rouges des Mammifères. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, 7e réunion et 1er Congrès international d'Anatomie, Genève, août 1905, p. 108.

1906

69. Sur un cas de leucémie avec localisation cardiaque (en collaboration avec M. Cochinal). *Société anatomique*, 30 mars 1906, p. 270.

70. Sur un cas de leucémie avec localisation médiastine et cardiaque (en collaboration avec M. Geffrier). *Société anatomique*, 30 mars 1906, p. 275.

71. Variations du nombre des globules rouges au cours du développement. *Société de Biologie*, 24 mars 1906, t. LX, p. 564.

72. Sur l'évolution des cellules de la moelle osseuse au cours du développement. *Société de Biologie*, 31 mars 1906, t. LX, p. 634.

73. Sur la phagocytose des noyaux expulsés des hématies des Mammifères. *Société de Biologie*, 21 juillet 1906, t. LXI, p. 79.

74. Sur les cellules vaso-formatives et sur la prétendue formation intracellulaire des globules rouges des Mammifères. *Société de Biologie*, 28 juillet 1906, t. LXI, p. 146.

75. Quelques remarques à propos de la forme, de la structure et de la fixation des globules rouges des Mammifères. *Folia Hæmatologica*, 1906, t. III, n° 4, p. 183.

76. Sur les corpuscules de Schmauch et sur la composition histologique du sang du Chat (en collaboration avec M. Vallée). *Société de Biologie*, 3 novembre 1906, t. LXI, p. 350.

77. Sur l'existence de globules rouges nucléés dans le sang de quelques espèces de Mammifères. *Société de Biologie*, 10 novembre 1906, t. LXI, p. 393.

1907

78. Sur les granulations basophiles des hématies (en collaboration avec M. Vallée). *Société de Biologie*, 13 avril 1907, p. 568.

79. Évolution du diamètre des globules rouges au cours du développement. *Société de Biologie*, 27 juillet 1907, t. LXIII, p. 209.

80. Recherches sur la formation des globules rouges des Mammifères. *Archives d'anatomie microscopique*, juin 1907, t. XI, fasc. 2, p. 133-314, pl. V-IX et 22 figures dans le texte.

1908

81. Sur le tissu lymphoïde des Oiseaux. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 10e réunion, Marseille, avril 1908, p. 176.

82. Les granulations basophiles des hématies. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, mai 1908, n° 5, p. 288.

1909

83. Sur quelques points de l'histogénèse de la rate (en collaboration avec M. Rossello). *Société de Biologie*, 9 janvier 1909, t. LXVI, p. 40.

84. Variations de l'hémoglobine, du nombre des globules rouges et de la valeur globulaire aux différentes périodes de la vie chez le Rat blanc. *Société de Biologie* 23 janvier 1909, t. LXVI, p. 137.

85. Abandon par les leucocytes de particules protoplasmiques vivantes au cours de leurs mouvements et de leur migration. *Société de Biologie*, 13 mars 1909, t. LXVI, p. 417.

86. Sur une disposition spéciale de la structure des ganglions lymphatiques chez les Oiseaux. *Société de Biologie*, 27 mars 1909, t. LXVI, p. 499.

87. Sur les ganglions lymphatiques des Oiseaux. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 11e réunion, Nancy, avril 1909, p. 119.

88. Sur quelques points de la morphologie du sang étudiés par l'observation de la circulation dans l'aile de la Chauve-souris. *Archives d'anatomie microscopique*, juin 1909, t. XI, p. 94.

89. Sur les cellules pariétales des sinus veineux de la rate (en collaboration avec M. Chevallier). *Société de Biologie*, 27 novembre 1909, t. LXVII, p. 585.

90. Sur le développement des ganglions lymphatiques des Mammifères (en collaboration avec M. Carrau). *Société de Biologie*, 4 décembre 1909, t. LXVII, n° 35, p. 640.

91. Sur le développement des ganglions lymphatiques du Canard. *Société de Biologie*, 11 décembre 1909, t. LXVII, n° 36, p. 684.

1910

92. Recherches sur les ganglions lymphatiques des Oiseaux. *Archives d'anatomie microscopique*, mars 1910, t. XI, fasc. 2-3, p. 179-290, pl. VII-XI et 49 figures dans le texte.

93. Les nouvelles recherches sur l'origine et le développement des vaisseaux lymphatiques. *Presse Médicale*, 15 juin 1910, n° 48, p. 441.

94. Notice sur la vie et les travaux de Louis Malassez. *Société de Biologie*, 18 juin 1910.

95. Sur la survie des cellules en dehors de l'organisme. *Société de Biologie*, 9 juillet 1910, t. LXIX, p. 86.

96. Sur la survie des leucocytes. *Société de Biologie*, 22 octobre 1910, t. LXIX, p. 296.

97. A propos des communications de MM. Alexis Carrel et Montrose T. Burrows sur la « culture des tissus ». *Société de Biologie*, 26 novembre 1910, t. LXIX, p. 470.

98. Sur les premières phases du développement de la bourse de Fabricius, *Société de Biologie*, 3 décembre 1910, t. LXIX, p. 493.

99. Sur la signification des figures de mitose que l'on observe dans les tissus séparés du corps. *Société de Biologie*, 24 décembre 1910, t. LXIX, p. 608.

1911

100. La structure et le développement du tissu conjonctif. *Presse Médicale*, 7 janvier 1911, n° 2, p. 9.

101. Sur la fonction hématopoïétique de la rate pendant la période embryonnaire chez les Oiseaux. *Société de Biologie*, 25 février 1911, t. LXX, p. 259.

102. Sur la structure des sinus veineux de la rate (en collaboration avec M. Chevallier). *Société de Biologie*, 25 février 1911, t, LXX, p. 262.

103. Histogénèse des follicules de la bourse de Fabricius. *Société de Biologie*, 18 mars 1911, t. LXX, p. 422.

104. Sur la fonction hématopoïétique de la bourse de Fabricius. *Société de Biologie*, 1er avril 1911. t. LXX, p. 498.

105. Sur l'involution de la bourse de Fabricius. *Société de Biologie*, 8 avril 1911, t. LXX, p. 564.

106. La bourse de Fabricius et les organes lympho-épithéliaux. *C. R. de l'Association des anatomistes*, 13e réunion, Paris, avril 1911, p. 164.

107. ur la survie des leucocytes, démonstration. *C. R. de la Société de Biologie*, 22 juillet 1911, t. LXXI, p. 147.

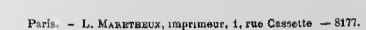
108. Sur les modifications de poids des organes lymphoïdes à la suite du jeûne (en collaboration avec M. Levin. *Société de Biologie*, 28 octobre 1911, t. LXXI, p. 320.

109. Sur les modifications histologiques de la bourse de Fabricius à la suite du jeûne. *Société de biologie*, 28 octobre 1911, t. LXXI, p. 323.

110. Sur les modifications histologiques du thymus à la suite du jeûne (en collaboration avec M. Levin). *Société de Biologie*, 4 novembre 1911, t. LXXI, p. 374.

111. Sur les terminaisons artérielles de la rate. *Société de Biologie*, 4 novembre 1911, t. LXXI, p. 377.

112. L'avenir des sciences morphologiques. *Presse Médicale*, 8 novembre 1911, p. 905.


Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette — 8177.